

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006 年 6 月 29 日 (29.06.2006)

PCT

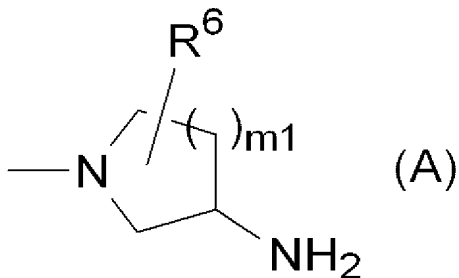
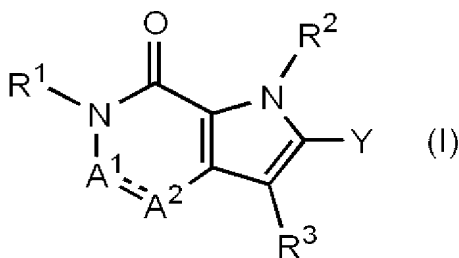
(10) 国際公開番号  
WO 2006/068163 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023449
- (22) 国際出願日: 2005 年 12 月 21 日 (21.12.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2004-372772  
2004 年 12 月 24 日 (24.12.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 中平 博之 (NAKAHIRA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 英憲 (KIMURA, Hidenori) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 方違 均 (HOCHIGAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 五十部 穰, 外 (ISOBE, Yutaka et al.); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 (春日出) Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC PYRROLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 二環性ピロール誘導体



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of both are provided as compounds which have high DPP-IV inhibiting activity and are improved in safety, toxicity and so on: (I) wherein the solid or broken line between A<sup>1</sup> and A<sup>2</sup> represents a double bond (A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>) or the like; A<sup>1</sup> is C(R<sup>4</sup>) or the like; A<sup>2</sup> is nitrogen or the like; R<sup>1</sup> is hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen, halogeno, or the like; R<sup>4</sup> is hydrogen, hydroxyl, halogeno, or the like; and Y is a group represented by the general formula (A) or the like: (A) [wherein m1 is 0, 1, 2 or 3; and the group (A) may be freed from R<sup>6</sup> or substituted with one or two R<sup>6</sup>'s which are each independently halogeno or the like].

(57) 要約: DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物として、下記式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を提供する。[式中、A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>間の実線および点線は、二重結合 (A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>) 等を表す。A<sup>1</sup>は、式C(R<sup>4</sup>)で表される基等を表す。A<sup>2</sup>は、窒素原子等を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子等を表す。Yは、下記式

(A) で表される基等を表す (m1は0、1、2または3を表し、R<sup>6</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子等を表す。)]



WO 2006/068163 A1



添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### 二環性ピロール誘導体

### 技術分野

- [0001] 本発明は、医薬として有用な二環性ピロール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規二環性ピラゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な二環性ピロール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

### 背景技術

- [0002] DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化／不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(非特許文献1)。
- [0003] DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(非特許文献2)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(非特許文献3)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓 $\beta$ 細胞におけるインスリン合成の促進作用や、 $\beta$ 細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓

、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(非特許文献4)。

[0004] 種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば特許文献1、2では、イミダゾール環を有する誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。

特許文献1:国際公開第02/068420号パンフレット

特許文献2:国際公開第03/104229号パンフレット

非特許文献1:J.Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2”, Advances in Experimental Medicine and Biology Vol.477

非特許文献2:L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996

非特許文献3:T.J.Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995

非特許文献4:R.A.Pedersonら, Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

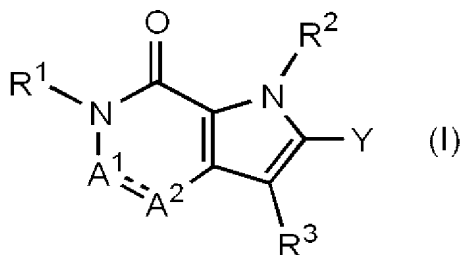
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩(以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある)が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち本発明は:

[1] 式(I):

[0008] [化1]



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線は、二重結合( $A^1=A^2$ )または単結合( $A^1-A^2$ )を表し、

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線が、二重結合( $A^1=A^2$ )の場合、 $A^1$ は、式 $C(R^4)$ で表される基を表し、かつ、 $A^2$ は、窒素原子で表される基を表し、

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線が、単結合( $A^1-A^2$ )の場合、 $A^1$ は、式 $C=O$ で表される基を表し、かつ、 $A^2$ は、式 $N(R^5)$ で表される基を表し、

$R^2$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し；

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、または式： $-Rd-C(O)O-Re$  (式中、 $Rd$ は、単結合、アルキレン基、ま

たはアルケニレン基を表し、Reは、テトラヒドロフラニル、シンナミル、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、5-(tert-ブチル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、または式:  $-\text{CH}(\text{R}^{4a})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4b}$ を表す。 $\text{R}^{4a}$ は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、 $\text{R}^{4b}$ は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。)を表し;

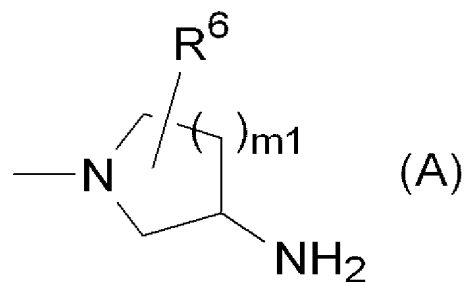
$\text{R}^4$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式:  $-\text{Rd}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Re}$ (式中、RdおよびReは、前記記載と同義である。)を表し;

$\text{R}^5$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し;

-Yは、下記に示す、式(A)、式(B)、式(C)または式(D)のいずれかの基を表す

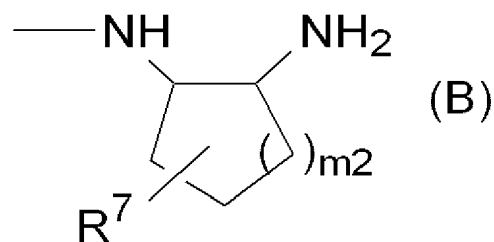
。

[0009] [化2]



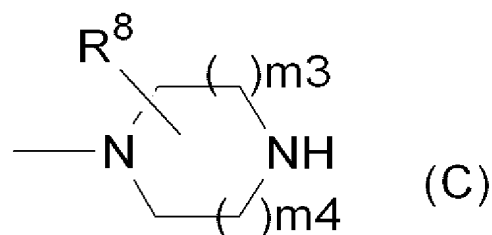
(式中、 $m_1$ は0、1、2または3を表し、 $R^6$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[0010] [化3]



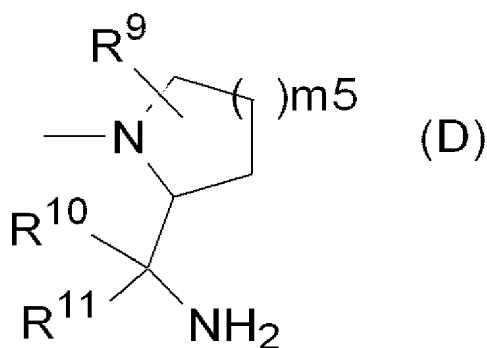
(式中、 $m_2$ は0、1、2または3を表し、 $R^7$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^7$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[0011] [化4]



(式中、 $m_3$ および $m_4$ はそれぞれ独立して、0または1を表し、 $R^8$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^8$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[0012] [化5]



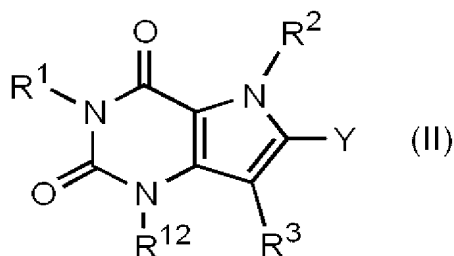
(式中、 $m_5$ は1、2または3を表し、 $R^9$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^9$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または $R^{10}$ および $R^{11}$ が一緒になってシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはその



プロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[2] 式(II):

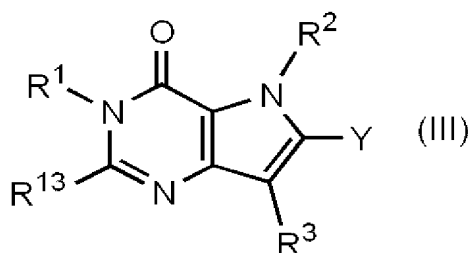
[0013] [化6]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、およびYは、[1]と同義であり、 $R^{12}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[3] 式(III):

[0014] [化7]



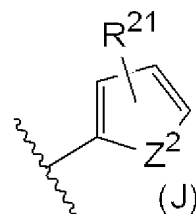
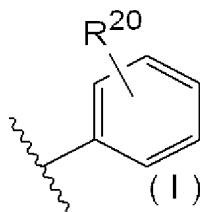
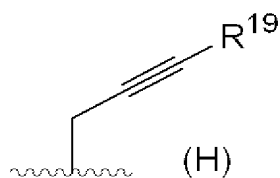
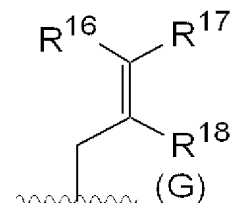
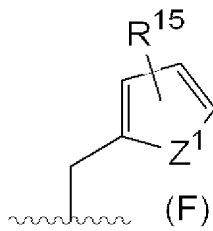
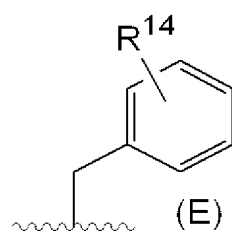
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、およびYは、[1]と同義であり、 $R^{13}$ は、水素原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または式： $-Rd-C(O)O-Re$  (式中、RdおよびReは、[1]

と同義である。)を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[4]  $R^{13}$ が、水素原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または式： $-Rd-C(O)O-Re$ (式中、 $Rd$ および $Re$ は、[1]と同義である。)である、[3]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5]  $R^2$ が、下記に示す、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)または式(J)のいずれかの基である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[0015] [化8]



(式中、 $Z^1$ および $Z^2$ は、酸素原子、式 $S(O)_p$ または式 $N(R^{22})$ を表し、

$R^{14}$ および $R^{20}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロ

アルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^{14}$ および2つの $R^{20}$ が一緒になって $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^{15}$ および $R^{21}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{16}$ はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

$R^{17}$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

$R^{18}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

$R^{19}$ は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

$p$ は0、1または2を表し、

$R^{22}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

[6]  $-Y$ が式(A)で表される基であり、 $m_1$ が1もしくは2であるか、 $-Y$ が式(B)で表される基であり、 $m_2$ が1もしくは2であるか、または $-Y$ が式(C)で表される基であり、 $m_3$ および $m_4$ が1である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、。

[7]  $R^2$ が式(E)、式(H)、または式(I)のいずれかの基である、[1]～[6]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8]  $R^1$ が水素原子、置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[9]  $R^1$ が式:  $-Ra-Rb-Rc$ で表される基である、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

(ここで、

$Ra$ はアルキレン基を、

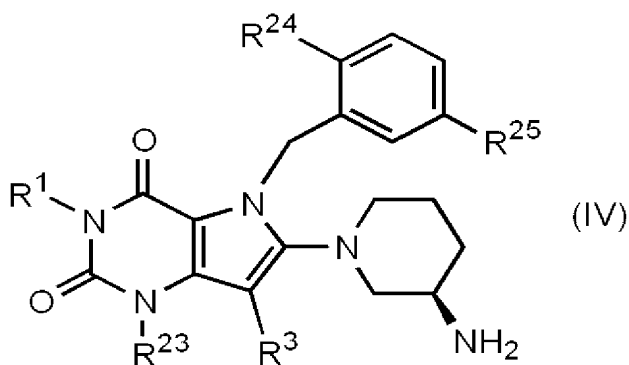
Rbは単結合またはカルボニル基を、

Rcは置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリールアミノ基を表す。)、

[10] R<sup>1</sup>が水素原子、メチル、またはエチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11] 式(IV):

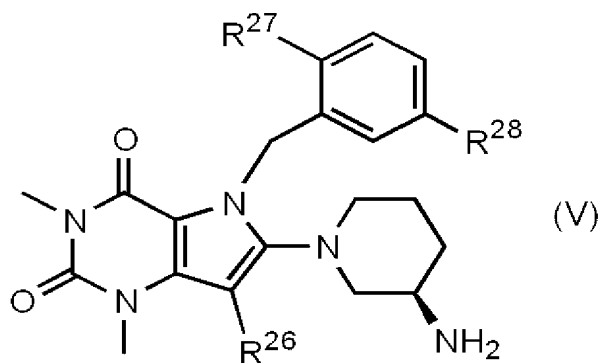
[0016] [化9]



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、[1]と同義であり、R<sup>23</sup>は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表し、R<sup>24</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、またはモノフルオロメキシ基を表し、R<sup>25</sup>は、水素原子、フッ素原子、または塩素原子を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12] 式(V):

[0017] [化10]



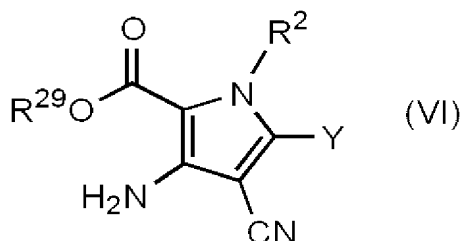
[式中、 $R^{26}$ は、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、水酸基、または置換されてもよいアルコキシ基を表し、 $R^{27}$ は、塩素原子、臭素原子、シアノ基、カルバモイル基、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはモノフルオロメトキシ基を表し、 $R^{28}$ は、水素原子またはフッ素原子を表す。]で表される、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13]  $R^{27}$ が塩素原子またはシアノ基である、[12]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14]  $R^{26}$ が水素原子または置換されてもよいカルバモイル基である、[12]～[13]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15] 式(VI)：

[0018] [化11]



[式中、 $R^2$ およびYは、[1]と同義であり、 $R^{29}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、または置換されてもよいヘテロアリールアルキル基を表す。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[16] [1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[17] [1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV

阻害剤、

[18] [1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[19] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

[20] 糖尿病治療剤の製造のための、[1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または

[21] 治療を必要とする患者に、[1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法に関する。

[0019] 以下、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を必要に応じ「本発明化合物」と総称する。

#### 発明の効果

[0020] 本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

[0022] 「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチ

ルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3から6のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、炭素数1から3個のアルキレン基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、またはトリメチレン等が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、炭素数2から4個のアルケニレン基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニレン、プロペニレン、またはブテニレン等が挙げられる。

[0023] 「アリール基」としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「アラルキル基」としては、例えばアルキレン基にアリール基が結合したもの等が挙げられる。具体的には、例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば1ないし4個)を含む5ないし10員、単環または多環式の基等が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフランニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソ

オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ジベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリルまたはイソキノリノリル等が挙げられる。好ましくは、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含む5ないし6員の基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、チエニルまたはフリルなどが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

[0024] 「アルキルカルボニル基」としては、例えば炭素数2から4のアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数4から11のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数4から7のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、またはシクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数2から5のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アリールオキシカルボニル基」としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボ



ニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0025] 「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシ基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、例えば炭素数3から6のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシカルボニル基」のシクロアルキルオキシ部分としては、前記のシクロアルキルオキシ基として例示したものが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

[0026] 「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルチオ基等が挙げら

れ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオまたはtert-ブチルチオ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルまたはブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルまたはブチルスルホニル等が挙げられる。

「アリールチオ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

「アリールスルフィニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

「アリールスルホニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0027] 「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チ

オモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキシイミダゾリジニル、ジオキシイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

[0028] 「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)カルボキシ基、(5)置換されてもよいシクロアルキル基、(6)置換されてもよいアリール基、(7)置換されてもよいヘテロアリール基、(8)置換されてもよいアロイル基、(9)置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、(10)置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(11)置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基、(12)置換されてもよいアリールオキシ基、(13)置換されてもよいアリールスルホニル基、(14)置換されてもよいアラルキルスルホニル基、(15)置換されてもよいアルコキシ基、(16)置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、(17)置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(18)置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、(19)置換されてもよいアミノ基、(20)置換されてもよいカルバモイル基、(21)アルキルスルホニル基、(22)置換されてもよいアルキルカルボニル基、(23)シクロアルキルオキシカルボニル基、(24)テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、または(25)テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。

[0029] ここで上記(1)～(25)について説明する。

上記(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはフッ素原子等が挙げられる。

上記(6)「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、後述の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されるものが挙げられる。

上記(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、  
(a)水酸基、  
(b)ハロゲン原子、  
(c)アルキル基、  
(d)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチ

ル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メキシメキシ、エキシメキシ、メシキエトキシ、エキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(e)アルコキシ基、

(f)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメキシ、エキシメキシ、メシキエトキシ、エキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(g)シアノ基、

(h)カルボキシ基、

(i)アルコキシカルボニル基、

(j)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(k)アリール基、

または(l)アミノ基等が挙げられる。

上記(8)「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(9)「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(10)「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(11)「置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(12)「置換されてもよいアリールオキシ基」および(13)「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(14)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキル部分としては、前述のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」の置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、

- (a)水酸基、
- (b)カルボキシ基、
- (c)アルコキシ基、
- (d)アルコキシカルボニル基、
- (e)アルキル基で置換されてもよいアミノ基(例えば、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる)、
- (f)アルキル基で置換されたカルバモイル基、
- (g)アルキル基で置換されたスルファモイル基、
- (h)アルキル基で置換されたウレイド基、
- (i)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基(例えば、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル等が挙げられる。)、
- (j)5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、
- (k)1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、
- (l)テトラヒドロフラニル、

(m)含窒素飽和ヘテロ環基、

(n)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エキシメトキシ、メシキエトキシ、エキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(o)シクロアルキル基、

(p)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたシクロアルキル基(例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-メキシシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルまたは3-メキシシクロブチル等が挙げられる。)、または

(q)ハロゲン原子等が挙げられる。

上記(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および(17)「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記(15)の「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(18)「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(19)「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば

(a)アルキル基、

(b)アルキルカルボニル基、

(c)アロイル基、

(d)アルキルスルホニル基、

(e)アリールスルホニル基、

(f)置換されてもよいアリール基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。)、

(g)アルコキシカルボニルメチル基(該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メ

チル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。)、

または(h)アラルキル基等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(i)イミドも挙げられる。

上記(20)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン(該ピロリジンはさらに水酸基で置換されてもよい。)、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン(該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されてもよい)等の、炭素原子、窒素原子、酸素原子を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

上記(22)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、

(a)ハロゲン原子、

(b)アルコキシ基、

(c)シクロアルキル基、

(d)アルコキシカルボニル基

(e)置換されてもよいアリール基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基等が挙げられる。)、

または(f)水酸基等が挙げられる。

[0030] 「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

[0031] 「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」の置換基

としては、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) アルキル基、

(4) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、

(5) アルコキシ基、

(6) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(7) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基またはアロイル基:

(aa) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb) ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フル



オロー１－（フルオロメチル）エチルまたは１－（ジフルオロメチル）－２，２－ジフルオロエチル等が挙げられる。）、

（cc）ハロゲン原子、

（８）シアノ基、

（９）カルボキシ基、

（１０）アルコキシカルボニル基、

（１１）アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

（１２）アルキルスルホニル基、

または（１３）フェニルオキシ等が挙げられる。

[0032] 「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルキル基等が挙げられる。

置換されたビニル基の具体例としては、例えば１－プロピレン、２－メチル－１－プロピレンまたは２－クロロ－１－プロピレン等が挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての（５）「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0033] 「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

（１）水酸基、

（２）ハロゲン原子、

（３）アルキル基、

（４）ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、２－フルオロ－１－（フルオロメチル）エチル、１－（ジフルオロメチル）－２，２－ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。）、

(5) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メキシメトキシ、エキシメトキシ、メシキエトキシ、エキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

(6)シアノ基、

(7)カルボキシ基、

(8)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコシカルボニル基(例えば、メシカルボニル、エシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、sec-ブトシカルボニル、tert-ブトシカルボニル、フルオロメシカルボニル、ジフルオロメシカルボニル、2, 2-ジフルオロエシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエシカルボニル、メシカルボニルまたはエシカルボニル等が挙げられる。)、

(9)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(10)アルキルスルホニル基、

(11)  $C_1 \sim C_3$  アルキレンジオキシ基、

(12)ホルミル基、

(13)置換されてもよいフェニルオキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、

(14)含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニルまたはピペラジニル(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい)等が挙げられる。)、

(15)水酸基、オキソ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基(例えば、メキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルまたはイソプロポキシカルボニルメチル等が挙げられる。)、アルキル基、フルオロアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。)、アルコキシアルキル基(例えば、メキシメチル、エトキシメチルまたはイソプロポキシメチル等が挙げられる)、シクロアルキルオキシアルキル基(例えば、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチルまたはシクロブチルオキシ等が挙げられる)、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基(例えば、3-カルボキシシクロブチルオキシ、3-メキシカルボニルシクロブチルオキシ、3-エトキシカルボニルブチルオキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メキシシクロブチルオキシ、3-フルオロシクロブチルオキシ、3, 3-ジフルオロシクロブチルオキシ、または3-(2-フルオロエチル)シクロブチルオキシ等が挙げられる。)、

(16)水酸基、オキソ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよい含酸素ヘテロ環基(例えば、酸素原子を有する5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどが挙げられる。置換基としては、例えばハロゲン原子、オキソ基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、またはハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、カルボキシメトキシ、メキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、メキシメ

トキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシメトキシ、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、または1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。)、

(17)ジフルオロメチレンジオキシ、

(18)ハロゲン原子で置換されてもよいアルケニル基(例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(19)アルキル基で置換されてもよいアミノ基(例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ等が挙げられる。)、

(20)置換されてもよいアルキルカルボニル基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基等が挙げられる。)、

(21)アルキルカルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシまたはイソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。)、

(22)フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルシクロブチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。)、

(23)フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基(例えば、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルまたはシクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)、

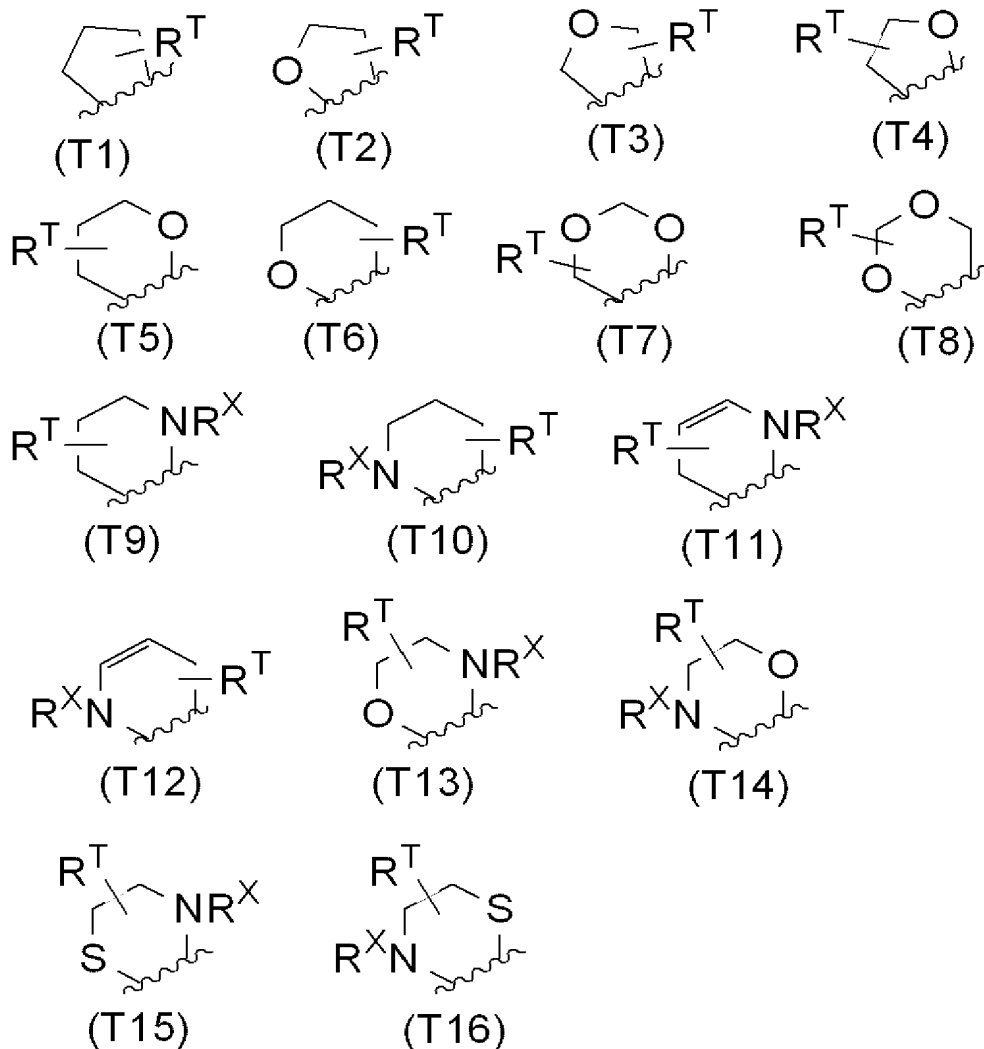
(24)アルキルチオ基、

(25)アルキルスルフィニル基、

(26)置換されてもよいヘテロアリール基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、またはハロアルコキシ基等が挙げられる。)、

(27)下記式(T1)～(T16)で表される基:

[0034] [化12]



(式中、 $R^T$ は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。)、置換されてもよいアルコキシカルボニル基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。)、置換されてもよいアルコキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。)、置換されてもよいカルバモイル基(置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。))もしくは飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基(飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例え

ばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオピラニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、またはチアゾリジニル等が挙げられる。)を表すか、または2つの $R^T$ が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。 $R^x$ は水素原子またはアルキル基を表す。)、

(28)アロイル基、または

(29)式:  $-Rd-CO(O)-Re$  (式中、 $Rd$ および $Re$ は前記記載と同義である。)で表される基等を表す。

[0035] 「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアリールスルフィニル基」、および「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

[0036] 「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(22)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルコキシ基が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシ基」および「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換

基としての(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0037] 「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(19)「置換されてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、例えば、

(1) 置換されてもよいアルキル基(置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルコキシ基、またはテトラヒドロフラン等が挙げられる。)、

(2) ハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキル基、

(3) 以下の(aa)、(bb)、(cc)または(dd)で置換されてもよいアリアル基、

(aa) ハロゲン原子

(bb) ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシが挙げられる。)

(cc) ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチルが挙げられる。)

(dd)  $C_1 \sim C_3$  アルキレンジオキシ基

(4) アルキルスルホニル基、

(5) シクロアルキルスルホニル基、

(6) 置換されてもよいアリアルスルホニル基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基等が挙げられ

る。)、

(7)アルキルカルボニル基、

(8)アルコキシカルボニル基、

(9)置換されてもよいアロイル基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基等が挙げられる。)、

(10)シクロアルキルアルキル基、

(11)イソキサゾリル基、

または(12)置換されてもよいアダマンチル基(置換基としては、例えば、水酸基等が挙げられる)等が挙げられる。

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニルメチルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、シクロヘキシルメチルカルバモイル、2,3-ジヒドロキシプロピルカルバモイル、テトラヒドロフランアルキルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、アダマンチルカルバモイルまたはヒドロキシアダマンチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい)等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい4～6員の脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、さらに水酸基で置換されてもよい。具体的には、例えばピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイルまたは4-ヒドロキシピペリジノカルバモイル等があげられる。

[0038] 「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

(1)ハロゲン原子、

(2)アルキル基、



(3)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメキシエチル等が挙げられる。)、

(4)アルコキシ基、

(5)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、メシキエトキシ、エトキシエトキシ、メキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(6)シアノ基、

または(7)オキソ基等が挙げられる。

[0039]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、または $R^9$ が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあつてよい。

2つの $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、または $R^9$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビスクロ環を形成することという。

2つの $R^T$ が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビスクロ環を形成することという。

[0040] 「ハロアルコキシ基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_3$  アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはトリメチレンジオキシ等が挙げられる。

[0041]  $R^{4b}$ における「置換されたアルキル基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアル

キル基(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリール基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数1から3のアルキル基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジル、p-クロロベンジル、p-メトキシベンジル、p-フルオロベンジル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

R<sup>4b</sup>における「置換されたアルケニル基」としては、例えば、炭素数5から7のシクロアルキル基(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくはアリール基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数2から3のアルケニル基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル等が挙げられる。

R<sup>4b</sup>における「アルケニルオキシ基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数2から8のアルケニルオキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、アリロキシ、イソブテニロキシ等が挙げられる。

R<sup>4b</sup>における「置換されたアルコキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリール基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数1から3のアルコキシ基等が挙げられる。具体的には例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロプロピルエチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ等が挙げられる。

R<sup>4b</sup>における「置換されたアルケニルオキシ基」としては、例えば、炭素数3から7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル等が挙げられる。)もしくは置換されてもよいアリール基(例えば、フェニル等が挙げられる。)で置換された炭素数2から3のアルケニルオキシ基等が挙げられる。例えば、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等で置換されたビニルオキシ、プロペニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ等が挙げられる。

R<sup>4b</sup>における「置換されてもよいアリールオキシ基」としては、具体的には例えば、フ

エノキシ、p-ニトロフェノキシ、p-メトキシフェノキシ、p-フルオロフェノキシ、ナフトキシ等が挙げられる。

- [0042] 「置換されたアルコキシカルボニル基」に含まれる例、および式： $-Rd-C(O)O-Re$  (式中、RdおよびReは、上記記載と同義である。) で表される基の具体例としては、例えば、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(ピバロイルオキシ)エトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル、5-(tert-ブチル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、プロピルオキシメトキシカルボニル、n-ブチルオキシメトキシカルボニル、イソブチルオキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、1-(アセチルオキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチルオキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、シクロペンチルカルボニルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロペンチルカルボニルオキシ)エトキシカルボニル等が挙げられる。

- [0043] Rcにおける「置換されてもよいアルキル基」および「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基が挙げられる。

Rcにおける「置換されてもよいヘテロアリールアミノ基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての、(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

- [0044] Rdにおける「アルキレン基」としては前記のものが挙げられ、好ましくはメチレンが挙げられる。

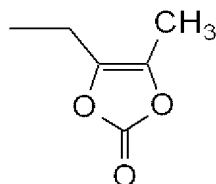
Rdにおける「アルケニレン基」としては前記のものが挙げられ、好ましくはビニレンが挙げられる。

- [0045] 「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物(I)を再生することができるもの、具体的には、例えば式(I)で表される化合物のアミノ基が、 $-NHQ^x$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、 $Q^x$ としては、以下のものが挙げ

られる。

(1)

[0046] [化13]



(2) —COR<sup>33</sup>

(3) —COO—CR<sup>34</sup>(R<sup>35</sup>)—OCOR<sup>36</sup>

(4) —COOR<sup>37</sup>

[式中、R<sup>33</sup>は水素原子、アルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。R<sup>34</sup>およびR<sup>35</sup>は独立して水素原子またはアルキル基を表す。R<sup>36</sup>は水素原子、アルキル、アリール基またはベンジル基を表す。R<sup>37</sup>は、アルキル基またはベンジル基を表す。]

好ましいQ<sup>x</sup>としては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、R<sup>34</sup>が水素原子であり、R<sup>35</sup>が水素原子、メチルまたはエチルであり、R<sup>36</sup>がメチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

[0047] 「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0048] また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性

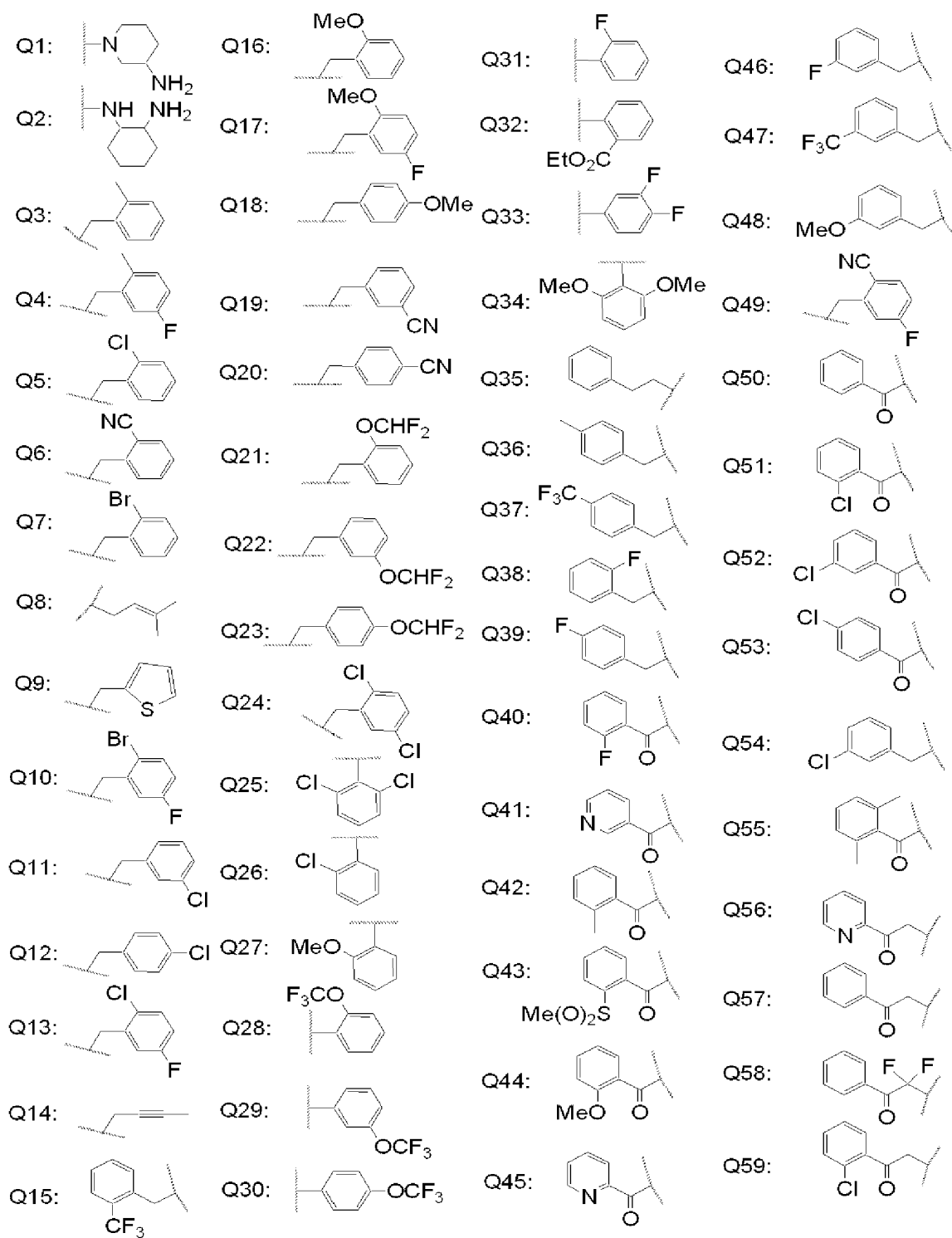
体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0049] 本発明化合物の好ましい例として、下記の化合物が例示出来る。なお、下記表中の例示化合物において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

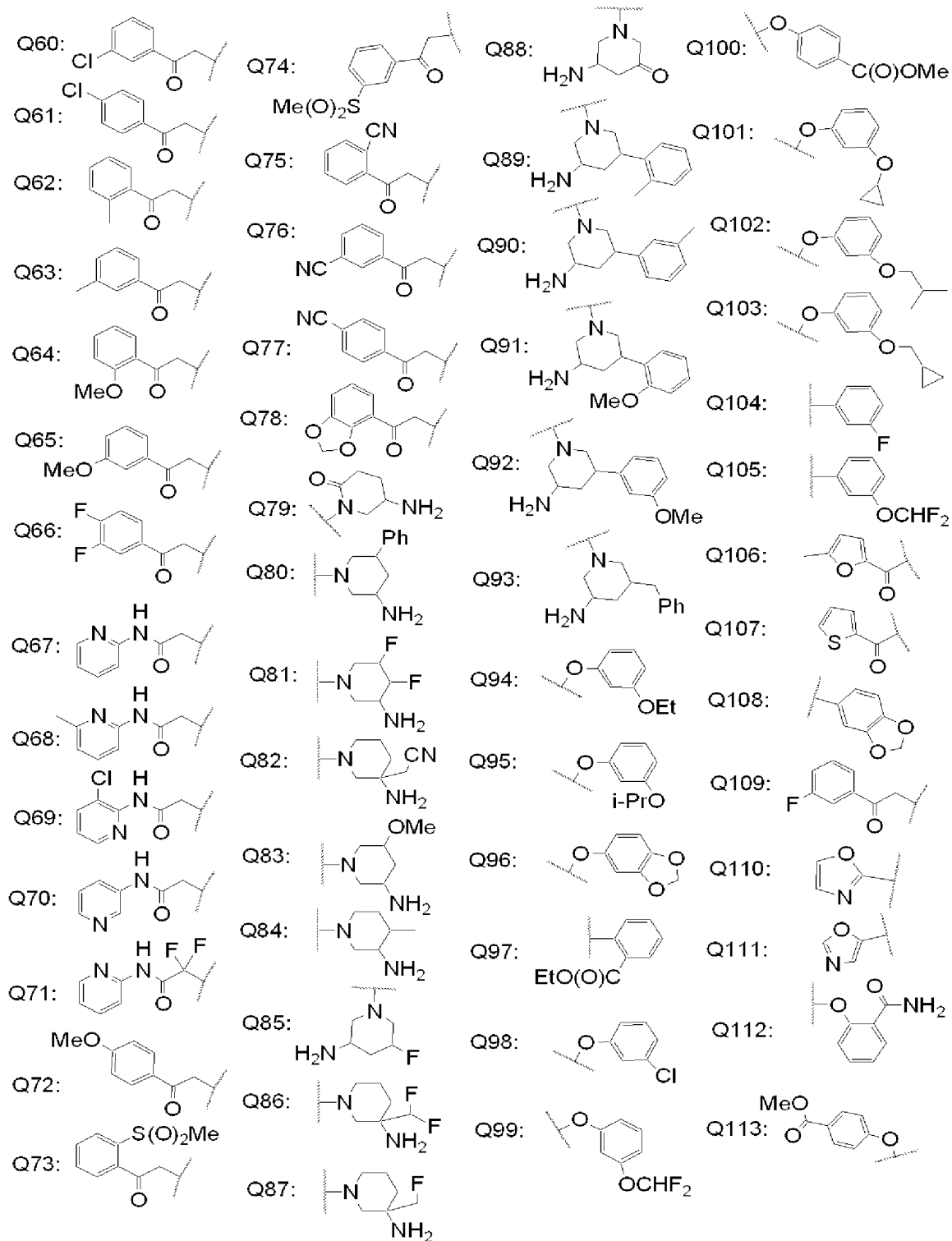
2-Py:2-ピリジル基、3-Py:3-ピリジル基、4-Py:4-ピリジル基、Ph:フェニル基、Et:エチル基、Me:メチル基、n-Pr:n-プロピル基、i-Pr:イソプロピル基、n-Bu:n-ブチル基、t-Bu:tert-ブチル基、Bn:ベンジル基、Ac:アセチル基、cycpro:シクロプロピル基、cycbu:シクロブチル基、cycdex:シクロヘキシル基、etoet:エトキシエチル基、meoet:メトキシエチル基、f2etoet:2,2-ジフルオロエトキシエチル基、f2meoet:ジフルオロメトキシエチル基、cycprooet:シクロプロピルオキシエチル基、isoproet:イソプロポキシエチル基、ms:メタンスルホニル基、etomet:エトキシメチル基、meomet:メトキシメチル基、f2meomet:ジフルオロメトキシメチル基、f2etomet:2,2-ジフルオロエトキシメチル基。

また、部分構造として以下の略号を用いることもある。

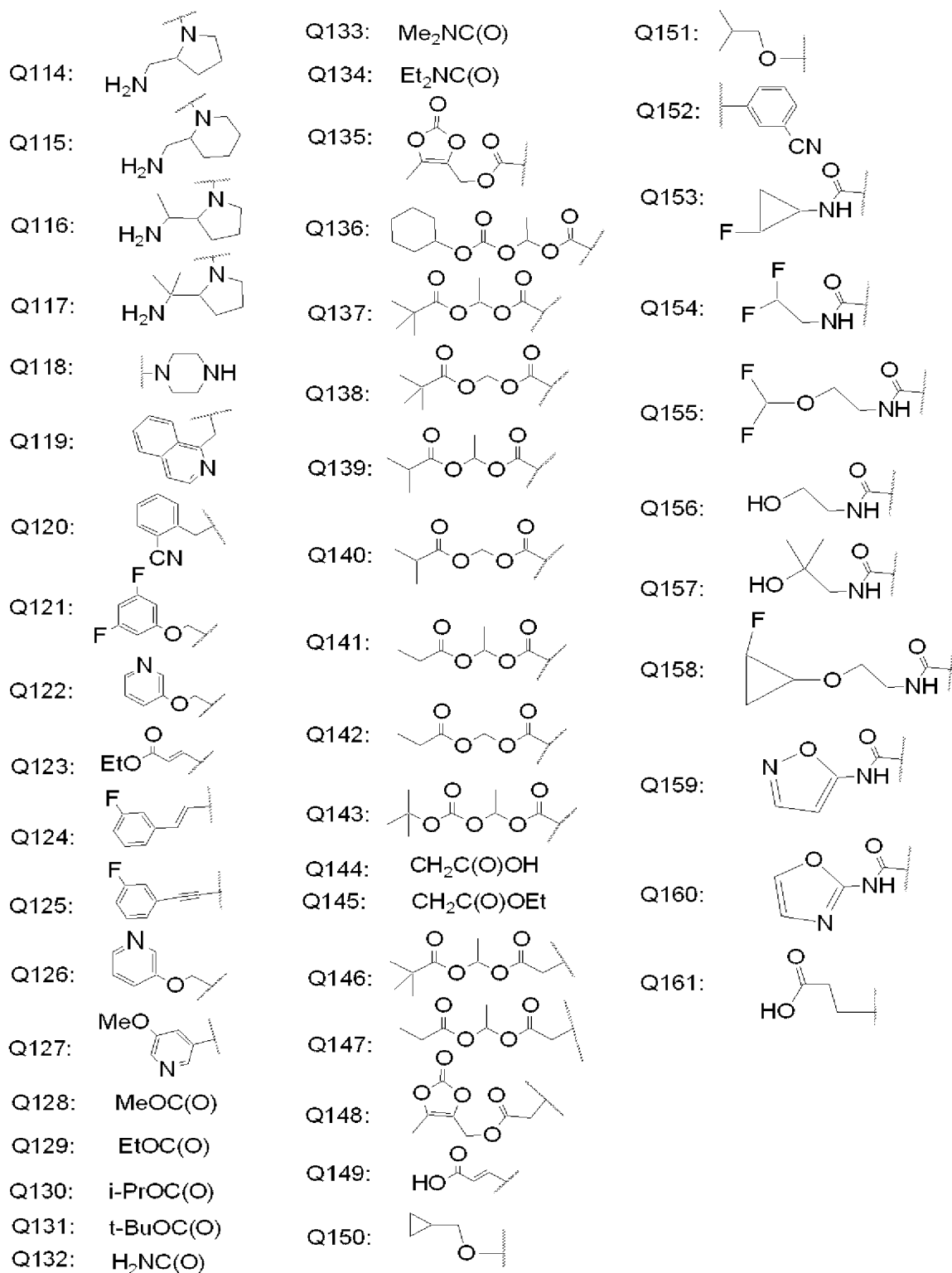
[0050] [化14]



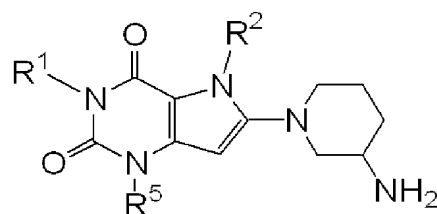
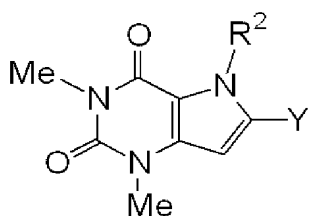
[0051] [化15]



[0052] [化16]

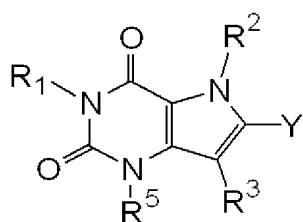






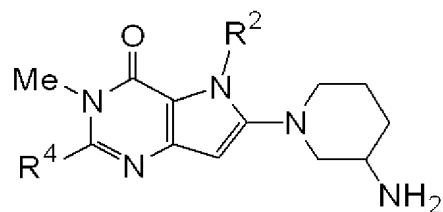
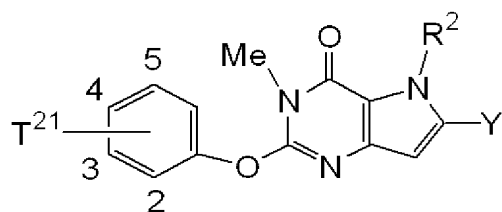
No.	Y	R <sup>2</sup>	No.	Y	R <sup>2</sup>	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>
1	Q1	Q13	27	Q1	Q12	53	Q35	Q4	Me	79	Q73	Q4	Me
2	Q2	Q13	28	Q1	Q13	54	Q36	Q5	Me	80	Q74	Q5	Me
3	Q79	Q13	29	Q1	Q14	55	Q37	Q13	Me	81	Q75	Q13	Me
4	Q80	Q13	30	Q1	Q15	56	Q38	Q4	Me	82	Q76	Q4	Me
5	Q81	Q13	31	Q1	Q16	57	Q39	Q5	Me	83	Q77	Q5	Me
6	Q82	Q13	32	Q1	Q17	58	H	Q13	Me	84	Q78	Q13	Me
7	Q83	Q13	33	Q1	Q18	59	Q47	Q4	Me	85	Q119	Q4	Me
8	Q84	Q13	34	Q1	Q19	60	Q48	Q5	Me	86	Q120	Q5	Me
9	Q85	Q13	35	Q1	Q20	61	Q54	Q13	Me	87	Q121	Q13	Me
10	Q86	Q13	36	Q1	Q21	62	Q56	Q4	Me	88	Q122	Q4	Me
11	Q87	Q13	37	Q1	Q22	63	Q57	Q5	Me	89	Q77	Q5	Me
12	Q88	Q13	38	Q1	Q23	64	Q58	Q13	Me	90	Q78	Q13	Me
13	Q89	Q13	39	Q1	Q24	65	Q59	Q4	Me	91	Me	Q4	etoet
14	Q90	Q13	40	Q2	Q3	66	Q60	Q5	Me	92	Me	Q5	meoet
15	Q91	Q13	41	Q2	Q4	67	Q61	Q13	Me	93	Me	Q13	f2etoet
16	Q92	Q13	42	Q2	Q5	68	Q62	Q4	Me	94	Me	Q4	f2meoet
17	Q93	Q13	43	Q2	Q6	69	Q63	Q5	Me	95	Me	Q5	cycproet
18	Q1	Q3	44	Q2	Q7	70	Q64	Q13	Me	96	Me	Q13	isoproet
19	Q1	Q4	45	Q2	Q10	71	Q65	Q4	Me	97	Me	Q4	etomet
20	Q1	Q5	46	Q1	Q26	72	Q66	Q5	Me	98	Me	Q5	meomet
21	Q1	Q6	47	Q1	Q27	73	Q67	Q13	Me	99	Me	Q13	f2meomet
22	Q1	Q7	48	Q114	Q13	74	Q68	Q4	Me	100	Me	Q13	Q144
23	Q1	Q8	49	Q115	Q13	75	Q69	Q5	Me	101	Me	Q13	Q145
24	Q1	Q9	50	Q116	Q13	76	Q70	Q13	Me	102	Me	Q13	Q146
25	Q1	Q10	51	Q117	Q13	77	Q71	Q4	Me	103	Me	Q13	Q147
26	Q1	Q11	52	Q118	Q13	78	Q72	Q5	Me	104	Me	Q13	Q148

[0054] [化18]



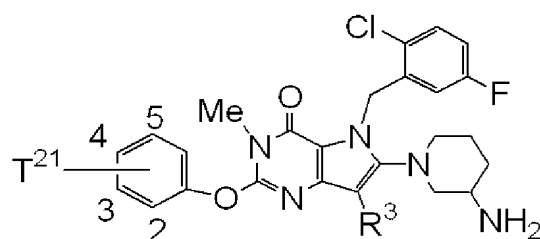
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y
105	Me	Q13	Ac	Me	Q1	131	Me	Q4	Q49	Me	Q1
106	Me	Q13	Me	Me	Q1	132	Me	Q5	Q50	Me	Q1
107	Me	Q13	Et	Me	Q1	133	Me	Q13	Q51	Me	Q1
108	Me	Q5	etomet	Me	Q1	134	H	Q13	Q52	Me	Q1
109	Me	Q5	meomet	Me	Q1	135	Me	Q5	Q53	Me	Q1
110	Me	Q5	f2meomet	Me	Q1	136	Me	Q13	Q54	Me	Q1
111	Me	Q13	Q149	Me	Q1	137	Me	Q4	Q56	Me	Q1
112	Me	Q13	Q123	Me	Q1	138	Me	Q5	Q128	Me	Q1
113	Me	Q13	CO <sub>2</sub> H	Me	Q1	139	Me	Q13	Q129	Me	Q1
114	Me	Q13	Q135	Me	Q1	140	Me	Q4	Q130	Me	Q1
115	Me	Q13	Q136	Me	Q1	141	Me	Q5	Q131	Me	Q1
116	Me	Q13	Q137	Me	Q1	142	Me	Q13	Q132	Me	Q1
117	Me	Q13	Q138	Me	Q1	143	Q66	Q13	etomet	Me	Q1
118	Me	Q13	Q139	Me	Q1	144	Q67	Q5	meomet	Me	Q1
119	Me	Q13	Q140	Me	Q1	145	Q68	Q13	etomet	Me	Q1
120	Me	Q13	Q141	Me	Q1	146	Q69	Q13	etomet	Me	Q1
121	Me	Q13	Q142	Me	Q1	147	Me	Q5	Ac	Me	Q2
122	Me	Q13	Q143	Me	Q1	148	Me	Q13	Me	Me	Q2
123	Me	Q13	Q124	Me	Q1	149	Q65	Q5	Et	Me	Q2
124	Me	Q5	Q125	Me	Q1	150	Me	Q5	CN	Me	Q2
125	Me	Q13	Q126	Me	Q1	151	Me	Q13	meomet	Me	Q2
126	Me	Q4	Q127	Me	Q1	152	Me	Q5	f2meomet	Me	Q2
127	Me	Q13	etomet	Me	Q2	153	Me	Q5	isoproet	Me	Q2
128	Me	Q13	meomet	Me	Q118	154	Me	Q13	cycproet	Me	Q2
129	Me	Q4	Q103	Me	Q1	155	H	Q5	Q50	Me	Q2
130	Me	Q13	Q49	Me	Q1	156	Me	Q5	Q27	Me	Q2

[0055] [化19]



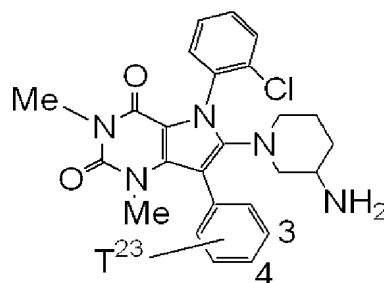
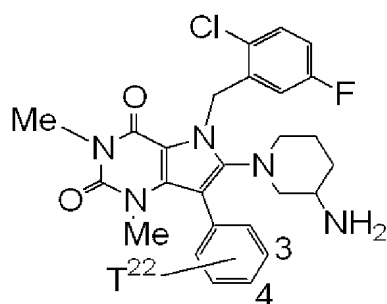
No.	T <sup>21</sup>	R <sup>2</sup>	Y	No.	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
157	3-OCHF <sub>2</sub>	Q13	Q1	183	Q4	CN
158	3-OEt	Q13	Q1	184	Q5	CF <sub>3</sub>
159	3-O(i-Pr)	Q13	Q1	185	Q13	Ph
160	3-Q150	Q5	Q1	186	Q13	Ac
161	3-Q151	Q5	Q1	187	Q13	CO <sub>2</sub> H
162	3-OMe/5-OMe	Q5	Q1	188	Q13	Q135
163	4-OCHF <sub>2</sub>	Q13	Q1	189	Q13	Q136
164	2-OCHF <sub>2</sub>	Q13	Q1	190	Q13	Q137
165	2-Q132	Q13	Q1	191	Q13	Q138
166	3-OCHF <sub>2</sub>	Q5	Q2	192	Q13	Q139
167	3-OEt	Q5	Q2	193	Q13	Q140
168	3-O(i-Pr)	Q5	Q2	194	Q13	Q141
169	3-Q150	Q13	Q2	195	Q13	Q142
170	3-Q151	Q5	Q2	196	Q13	Q143
171	3-OMe/5-OMe	Q13	Q2	197	Q13	Q129
172	CO <sub>2</sub> H	Q5	Q2	198	Q13	Q130
173	2-Q132	Q14	Q118	199	Q5	Q132
174	2-OMe	Q13	Q118	200	Q13	i-Pr
175	3-OCHF <sub>2</sub>	Q13	Q114	201	Q5	EtO
176	3-OEt	Q5	Q115	202	Q5	Q50
177	3-O(i-Pr)	Q13	Q83	203	Q13	Q46
178	3-Q150	Q4	Q84	204	Q5	Q152
179	3-Q151	Q13	Q85	205	Q5	Q111
180	4-Q135	Q13	Q1	206	Q13	Q110
181	4-OCHF <sub>2</sub>	Q4	Q87	207	Q5	NMe <sub>2</sub>
182	H	Q13	Q1	208	Q5	Q34

[0056] [化20]



No.	T <sup>21</sup>	R <sup>3</sup>	No.	T <sup>21</sup>	R <sup>3</sup>
209	3-OCHF <sub>2</sub>	Ac	225	2-Q132	f2meomet
210	3-OEt	Me	226	2-OMe	isoproet
211	3-O(i-Pr)	Et	227	3-OCHF <sub>2</sub>	cycproet
212	3-Q150	CN	228	3-OEt	Q149
213	3-Q151	Q50	229	3-O(i-Pr)	Q123
214	3-OMe/5-OMe	Q52	230	3-OEt	CO <sub>2</sub> H
215	4-OCHF <sub>2</sub>	Q54	231	3-OEt	Q135
216	2-OCHF <sub>2</sub>	Q128	232	3-OEt	Q136
217	2-Q132	Q129	233	3-OEt	Q137
218	3-OCHF <sub>2</sub>	Q130	234	3-OEt	Q138
219	3-OEt	Q131	235	3-OEt	Q139
220	3-O(i-Pr)	Q132	236	3-OEt	Q140
221	3-Q150	etomet	237	3-OEt	Q141
222	3-Q151	meomet	238	3-OEt	Q142
223	3-OMe/5-OMe	etomet	239	3-OEt	Q143
224	4-OCHF <sub>2</sub>	etomet			

[0057] [化21]



No.	T <sup>22</sup>	No.	T <sup>22</sup>	No.	T <sup>23</sup>	No.	T <sup>23</sup>
240	3-CO <sub>2</sub> H	250	4-CO <sub>2</sub> H	260	3-CO <sub>2</sub> H	270	4-CO <sub>2</sub> H
241	3-Q135	251	4-Q135	261	3-Q135	271	4-Q135
242	3-Q136	252	4-Q136	262	3-Q136	272	4-Q136
243	3-Q137	253	4-Q137	263	3-Q137	273	4-Q137
244	3-Q138	254	4-Q138	264	3-Q138	274	4-Q138
245	3-Q139	255	4-Q139	265	3-Q139	275	4-Q139
246	3-Q140	256	4-Q140	266	3-Q140	276	4-Q140
247	3-Q141	257	4-Q141	267	3-Q141	277	4-Q141
248	3-Q142	258	4-Q142	268	3-Q142	278	4-Q142
249	3-Q143	259	4-Q143	269	3-Q143	279	4-Q143

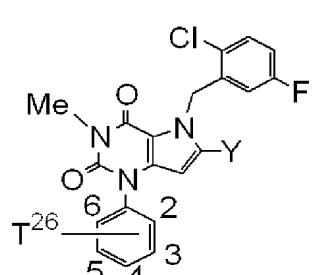
[0058] [化22]

No.	T <sup>24</sup>	No.	T <sup>24</sup>	No.	T <sup>24</sup>
280	2-CO <sub>2</sub> H	290	3-CO <sub>2</sub> H	300	4-CO <sub>2</sub> H
281	2-Q135	291	3-Q135	301	4-Q135
282	2-Q136	292	3-Q136	302	4-Q136
283	2-Q137	293	3-Q137	303	4-Q137
284	2-Q138	294	3-Q138	304	4-Q138
285	2-Q139	295	3-Q139	305	4-Q139
286	2-Q140	296	3-Q140	306	4-Q140
287	2-Q141	297	3-Q141	307	4-Q141
288	2-Q142	298	3-Q142	308	4-Q142
289	2-Q143	299	3-Q143	309	4-Q143

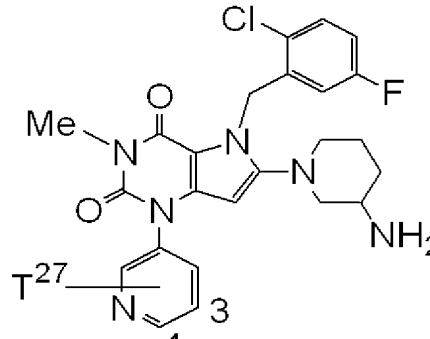
[0059] [化23]

No.	T <sup>25</sup>	Y	No.	T <sup>25</sup>	Y
310	2-CO <sub>2</sub> H	Q1	319	2-CO <sub>2</sub> H	Q118
311	2-Q135	Q1	320	2-Q135	Q118
312	3-CO <sub>2</sub> H	Q1	321	3-CO <sub>2</sub> H	Q118
313	3-Q135	Q1	322	3-Q135	Q118
314	4-CO <sub>2</sub> H	Q1	323	4-CO <sub>2</sub> H	Q118
315	4-Q135	Q1	324	4-Q135	Q118
316	2-CN	Q1	325	2-CN	Q118
317	3-CN	Q1	326	3-CN	Q118
318	4-CN	Q1	327	4-CN	Q118

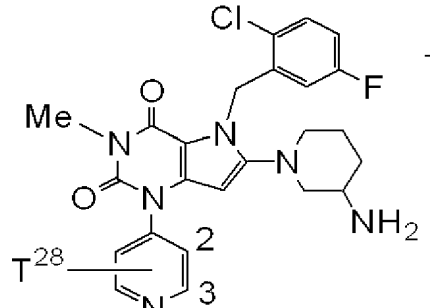
[0060] [化24]

	No.	T <sup>26</sup>	Y	No.	T <sup>26</sup>	Y
	328	3-CN/5-CO <sub>2</sub> H	Q1	337	2-CO <sub>2</sub> H	Q118
	329	3-CN/5-Q135	Q1	338	2-Q135	Q118
	330	2-CN/5-CO <sub>2</sub> H	Q1	339	3-CO <sub>2</sub> H	Q118
	331	2-CN/5-Q135	Q1	340	3-Q135	Q118
	332	4-CN/5-CO <sub>2</sub> H	Q1	341	4-CO <sub>2</sub> H	Q118
	333	4-CN/5-Q135	Q1	342	4-Q135	Q118
	334	2-CN	Q1	343	2-CN	Q118
	335	3-CN	Q1	344	3-CN	Q118
	336	4-CN	Q1	345	4-CN	Q118

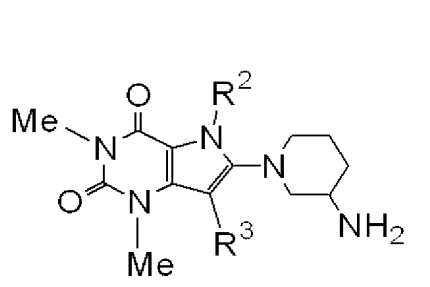
[0061] [化25]

	No.	T <sup>27</sup>
	346	4-CN
	347	3-CN
	348	4-CO <sub>2</sub> H
	349	4-Q135
	350	3-CO <sub>2</sub> H
	351	3-Q135

[0062] [化26]

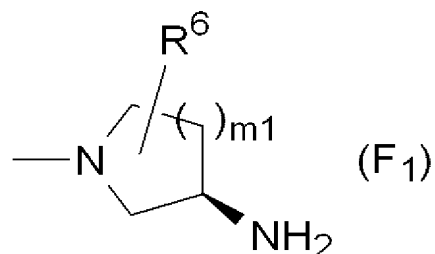
	No.	T <sup>28</sup>
	352	2-CN
	353	3-CN
	354	2-CO <sub>2</sub> H
	355	2-Q135
	356	3-CO <sub>2</sub> H
	357	3-Q135

[0063] [化27]

	No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
	358	Q6	Q153	363	Q6	Q158
	359	Q6	Q154	364	Q6	Q159
	360	Q6	Q155	365	Q6	Q160
	361	Q13	Q156	366	Q13	Q161
	362	Q13	Q157			

[0064] 上記の化合物番号1～366の化合物において、項[1]記載のYに相当する部分が、無置換もしくは置換の3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の(3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式(F<sub>1</sub>)で表される絶対配置を有する二環性ピロール誘導体が、より好ましい。

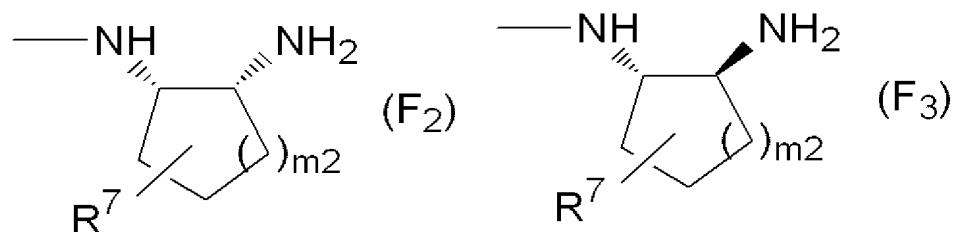
[0065] [化28]



(式中、m<sub>1</sub>およびR<sup>6</sup>は項[1]記載と同義である。)

また、上記の化合物番号1～366の化合物において、項[1]記載のYに相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式(F<sub>2</sub>)または式(F<sub>3</sub>)で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

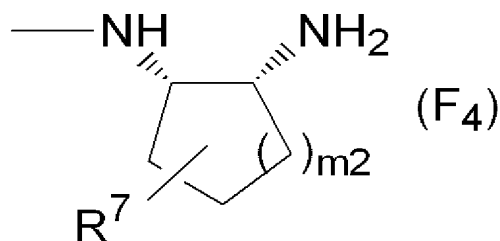
[0066] [化29]



(式中、m<sub>2</sub>およびR<sup>7</sup>は項[1]記載と同義である。)

また、1位および2位アミノ基が下記式(F<sub>4</sub>)で表される絶対配置を有する化合物がさらに好ましい。

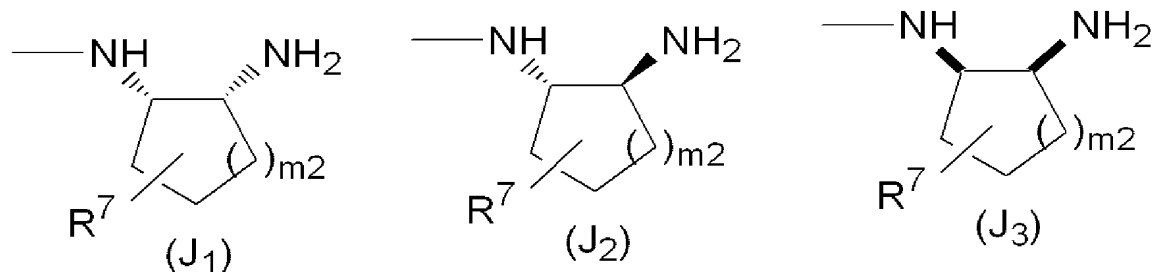
[0067] [化30]



(式中、m<sub>2</sub>およびR<sup>7</sup>は項[1]記載と同義である。)

[0068] なお、以下の記載中、式(J<sub>1</sub>)および式(J<sub>2</sub>)のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式(J<sub>3</sub>)のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置(例えば式(J<sub>3</sub>)は(±)-cis体を表す)を表すものとする。

[0069] [化31]



(式中、m<sub>2</sub>およびR<sup>7</sup>は項[1]記載と同義である。)

[0070] 上記の化合物番号1～366の化合物において、項[1]記載の式(I)で表される化合物において、「アルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、または式： $-R_d-C(O)O-Re$  (式中、R<sub>d</sub>およびR<sub>e</sub>は、前記記載と同義である。)を式中含む化合物は、生体内における生理条件下、酵素による酸化、還元、加水分解等、あるいは胃酸等による加水分解により、当該置換基が、それぞれ「カルボキシ基」に変化することもある。

[0071] 以下に、本発明における式(I)で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

Boc:tert-ブトキシカルボニル基

Cbz:ベンジルオキシカルボニル基



TMS:トリメチルシリル基

TBS:tert-ブチルジメチルシリル基

SEM:2-[(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基

Ac:アセチル基

Me:メチル基

Et:エチル基

Pr:プロピル基

i-Pr:イソプロピル基

Bu:ブチル基

i-Bu:イソブチル基

t-Bu:tert-ブチル基

Ph:フェニル基

Bn:ベンジル基

Ms:メタンスルホニル基

TFA:トリフルオロ酢酸

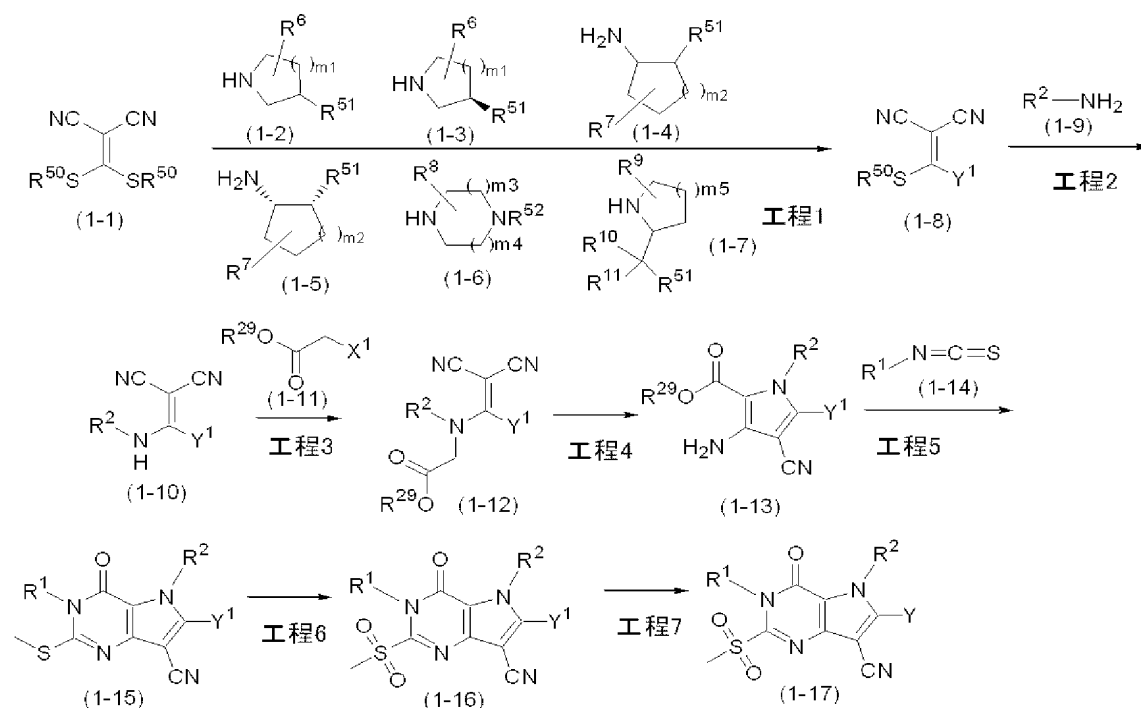
Alloc:アリルオキシカルボニル基

[0072] 式(I)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

[0073] 製造法1

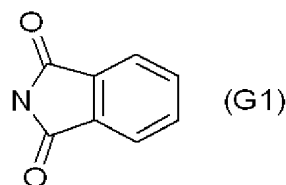
式(1-17)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0074] [化32]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{29}$ 、 $m^1$ 、 $m^2$ 、 $m^3$ 、 $m^4$ 、および $m^5$ は、前記記載と同義であり、 $X^1$ は、脱離基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ等)を表し、 $R^{51}$ は、Alloc、 $N=C(Ph)_2$ 、NHBoc、NHCbzまたは下記式(G1)

[0075] [化33]



を表し、 $R^{52}$ は、Alloc、BocまたはCbzを表し、 $Y^1$ は、項[1]記載のYにおける1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を表す。]

#### 1) 工程1

化合物(1-8)は、化合物(1-1)と、化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)および化合物(1-7)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより製造する

ことができる。塩基としては、例えば、有機塩基(1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等)、無機塩基(ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、または水素化ナトリウム等)が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)または化合物(1-7)の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~2当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、または1, 4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約120℃の範囲から選択することができる。

化合物(1-2)は、後に述べる製造法19記載の方法によって、化合物(1-3)は、後に述べる製造法20記載の方法によって、化合物(1-5)は、後に述べる製造法21記載の方法によって、それぞれ製造することができる。化合物(1-6)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えばSynthesis 391 (1994)、Org. Lett. 5, 1591 (2003)、Synthesis 1065 (1992)、Synlett 755 (2002)、J. Org. Chem. 56, 3063 (1991)、J. Org. Chem. 60, 4177 (1995)、およびJ. Org. Chem. 57, 6653 (1992)等)に記載の方法によって、製造することができる。化合物(1-7)は、文献(例えばJ. Org. Chem. 61, 6700 (1996)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、製造することができる。

## 2) 工程2

化合物(1-10)は、化合物(1-8)と化合物(1-9)を、不活性溶媒中反応させることにより製造される。化合物(1-9)の使用量としては、化合物(1-8)に対して、通常1当量~過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、有機塩基(1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-

エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、2-プロパノール等)、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

### 3) 工程3

化合物(1-12)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-10)と化合物(1-11)を反応させることにより製造することができる(例えば、J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)、およびJ. Med. Chem. 38, 3838 (1995) 等参照)。化合物(1-11)の使用量としては、化合物(1-10)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-10)に対して通常1～3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約180℃の範囲から選択することができる。

### 4) 工程4

化合物(1-13)は、不活性溶媒中、化合物(1-12)と塩基を反応させることにより製造することができる(例えばWO02/068420等参照)。塩基としては、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)等が挙げられ、好適には、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-12)に対して通常1～3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反

応温度としては、約10℃～約100℃の範囲から選択することができる。

#### 5) 工程5

化合物(1-15)は、化合物(1-13)から下記に示す(1)～(3)の反応を行うことによって製造することができる。

(1) 化合物(1-13)を、塩基の存在下、ピリジン中、化合物(1-14)と反応させる。反応温度としては、約50℃～約160℃の範囲から選択することができる。化合物(1-14)の使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。

(2) 上記(1)における反応混合物に対し、塩基を加え、反応させる。塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約160℃の範囲から選択される。

(3) 上記(2)における反応混合物に対し、ヨウ化メチルを加え、反応させる。ヨウ化メチルの使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃～約40℃の範囲から選択される。

#### 6) 工程6

工程6として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。

製造法(A): 化合物(1-16)は、化合物(1-15)を、不活性溶媒中、タングステン酸ナトリウムおよび過酸化水素水の混合物と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、または有機酸(酢酸またはプロピオン酸等)等が挙げられ、通常アルコール系溶媒と有機酸の混合溶媒が用いられる。タングステン酸ナトリウムの使用量としては、化合物(1-15)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。過酸化水素水(通常は30%水溶液)の使用量としては、化合物(1-15)に対して通常10～100当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約70℃の範囲から選択することができる。

製造法(B): 化合物(1-16)は、化合物(1-15)を、不活性溶媒中、オキゾン(登録商標、アルドリッチ)と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)等が挙げら

れる。オキソン(登録商標、アルドリッチ)の使用量としては、化合物(1-15)に対して通常1~20当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃~約70℃の範囲から選択することができる。

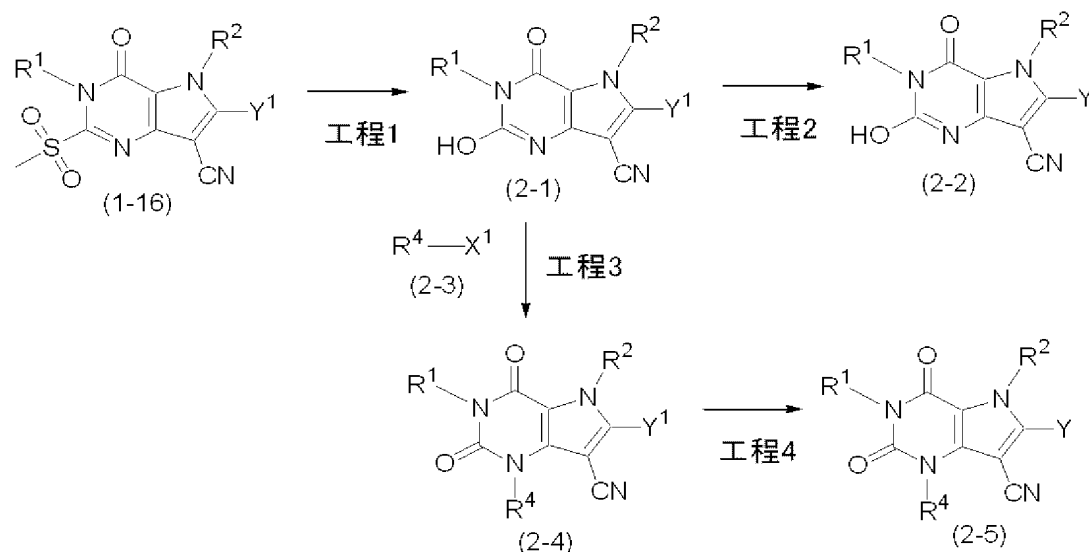
#### 7) 工程7

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(1-17)を製造することができる。

#### [0076] 製造法2

式(I)で表される化合物のうち、式(2-2)および式(2-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

#### [0077] [化34]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>、およびYは、前記記載と同義である。]

#### 1) 工程1

化合物(2-1)は、不活性溶媒中、化合物(1-16)と塩基を反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、好適には、水酸化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-16)に対して、通常1当量~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、テトラヒドロフラン、また

はこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約100℃の範囲から選択される。

本工程において、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護された化合物(2-1)を製造することができる。

## 2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(2-2)を製造することができる。

## 3) 工程3

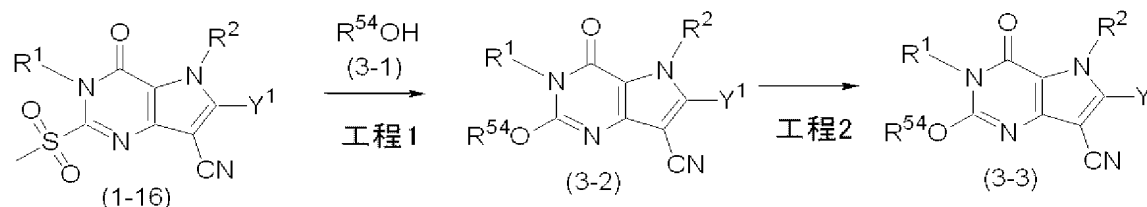
化合物(2-4)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2-1)と化合物(2-3)を反応させることにより製造することができる。化合物(2-3)の使用量としては、化合物(2-1)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2-1)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約0℃～約180℃の範囲から選択することができる。

## 4) 工程4

上記工程2と同様な方法によって、化合物(2-4)から化合物(2-5)を製造することができる。

式(I)で表される化合物のうち、式(3-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0079] [化35]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義であり、 $R^{54}O$ は、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」または「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」で表される基を表す。]

#### 1) 工程1

化合物(3-2)は、不活性溶媒中、化合物(1-16)と化合物(3-1)を塩基存在下反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(3-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 $-10^{\circ}\text{C}$ ~約 $50^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択することができる。

#### 2) 工程2

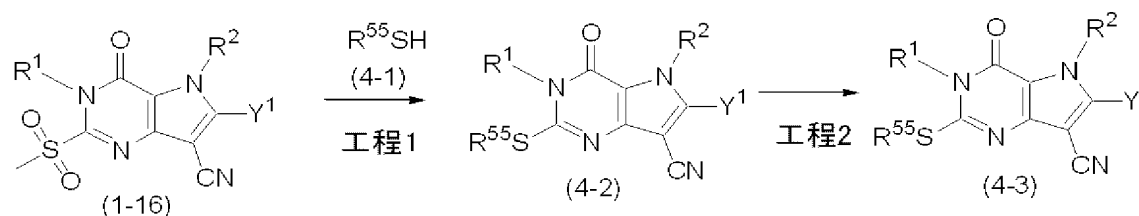
製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(3-3)を製造することができる。

[0080] 製造法4

式(I)で表される化合物のうち、式(4-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0081] [化36]





[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義であり、 $R^{55}S$ は、「置換されてもよいアルキルチオ基」または「置換されてもよいアリールチオ基」で表される基を表す。]

#### 1) 工程1

製造法3記載の工程1と同様な方法によって、化合物(1-16)から化合物(4-2)を製造することができる。

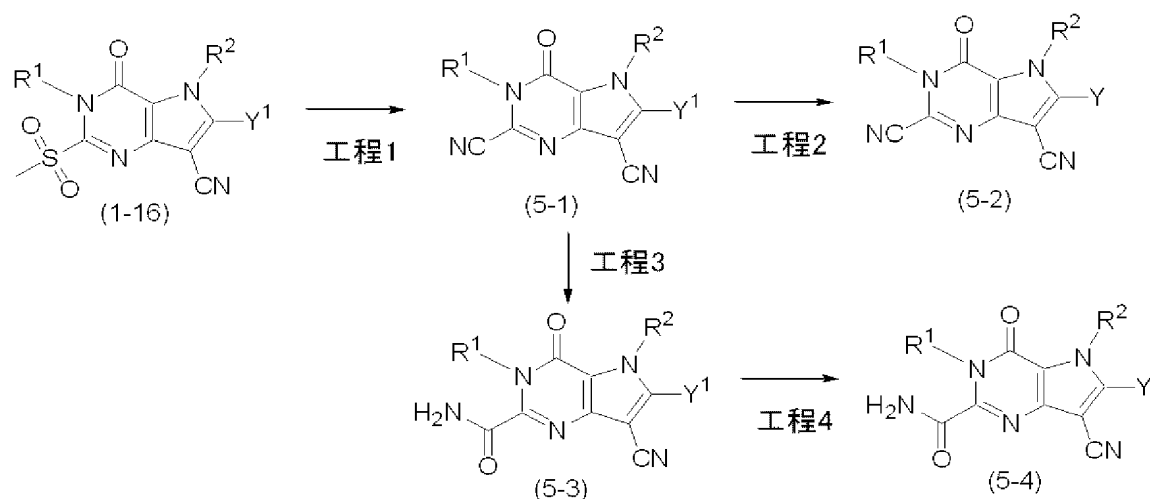
#### 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(4-2)から化合物(4-3)を製造することができる。

### [0082] 製造法5

式(I)で表される化合物のうち、式(5-2)および式(5-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

### [0083] [化37]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義である。]

#### 1) 工程1

化合物(5-1)は、不活性溶媒中、化合物(1-16)とシアン化ナトリウムまたはシア

ン化カリウムを反応させることによって製造することができる。シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムの使用量としては、化合物(1-16)に対し通常0.8~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(5-1)から化合物(5-2)を製造することができる。

## 3) 工程3

化合物(5-3)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(5-1)と過酸化水素水を反応させることによって製造することができる。塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(5-1)に対し通常0.5~10当量の範囲から選択される。過酸化水素水の使用量としては、化合物(5-1)に対し通常1~20当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、ジメチルスルホキシドまたはアセトン等が挙げられ、好適にはジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。

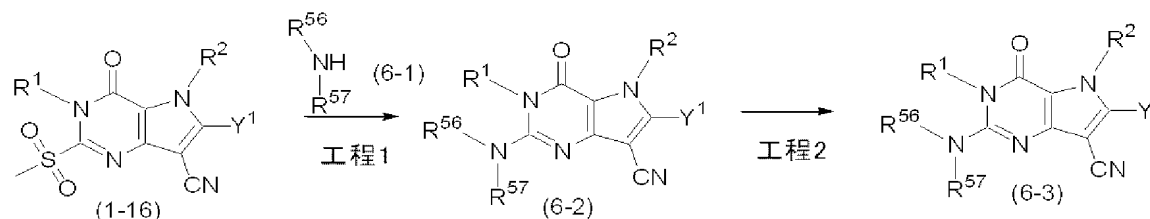
## 4) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(5-3)から化合物(5-4)を製造することができる。

## [0084] 製造法6

式(I)で表される化合物のうち、式(6-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0085] [化38]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義であり、 $R^{56}R^{57}N$ は、「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」または「置換されてもよいアミノ基」で表される基を表す。]

#### 1) 工程1

化合物(6-2)は、不活性溶媒の存在下または非存在下、化合物(1-16)と化合物(6-1)を反応させることによって製造することができる。化合物(6-1)の使用量としては、化合物(1-16)に対し通常1~100当量の範囲から選択される。化合物(6-1)が液体の場合、溶媒として用いることができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。

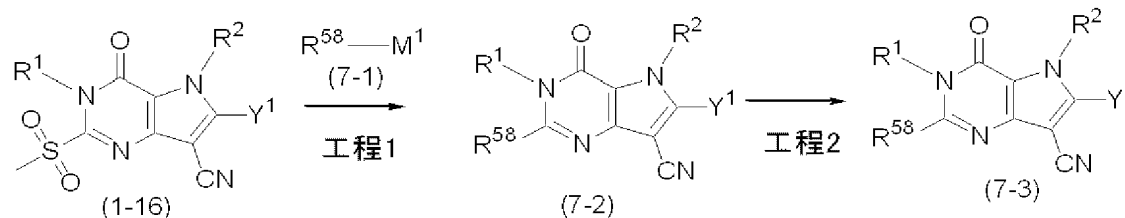
#### 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(6-2)から化合物(6-3)を製造することができる。

### [0086] 製造法7

式(I)で表される化合物のうち、式(7-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

### [0087] [化39]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義であり、 $R^{58}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、または「置換されてもよいアラルキル基」を表し、 $M^1$ は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表す。]

#### 1) 工程1

化合物(7-2)は、不活性溶媒中、化合物(1-16)と化合物(7-1)を反応させる

ことによって製造することができる。化合物(7-1)の使用量としては、化合物(1-16)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約50℃の範囲から選択することができる。

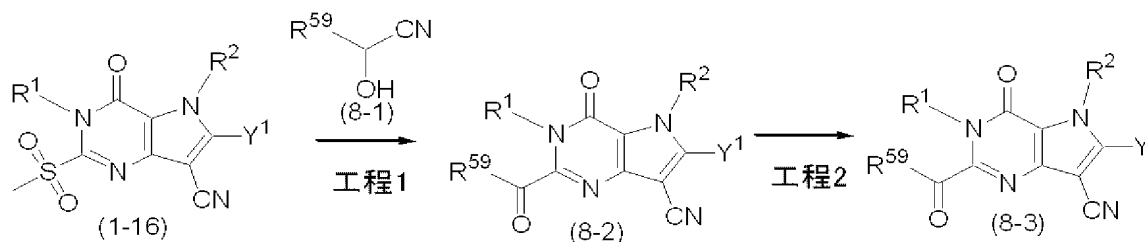
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(7-2)から化合物(7-3)を製造することができる。

### [0088] 製造法8

式(I)で表される化合物のうち、式(8-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

### [0089] [化40]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>およびYは、前記記載と同義であり、R<sup>59</sup>C(O)は、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、または「置換されてもよいアルキルカルボニル基」を表す。]

## 1) 工程1

化合物(8-2)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(1-16)と化合物(8-1)を反応させることによって製造することができる。化合物(8-1)の使用量としては、化合物(1-16)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。

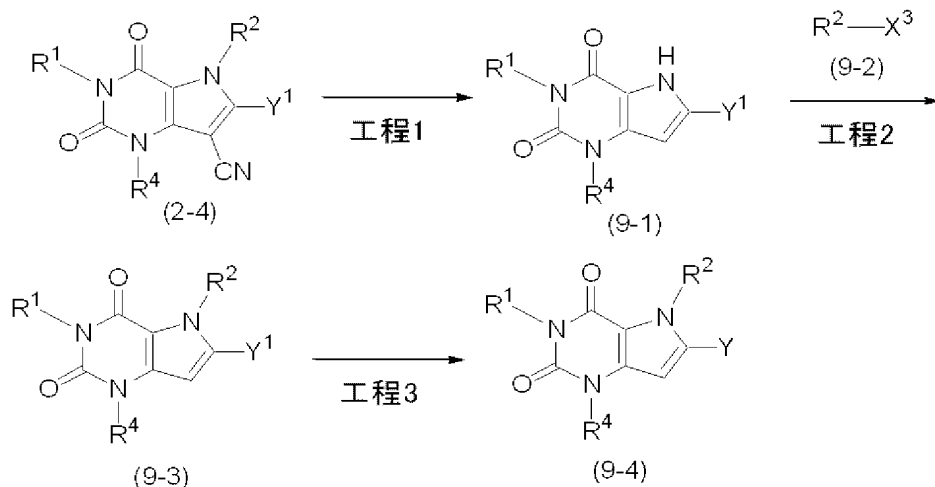
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(8-2)から化合物(8-3)を製造することができる。

## [0090] 製造法9

式(I)で表される化合物のうち、式(9-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0091] [化41]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義である。 $X^3$ は、脱離基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等)を表す。]

## 1) 工程1

項[4]における $R^2$ が、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)のいずれかの基である場合には、下記に示す方法1により、化合物(2-4)から化合物(9-1)を製造することもできる。

## 方法1

化合物(9-1)は、不活性溶媒中、化合物(2-4)と酸を反応させることによって製造することができる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸または硝酸等の無機酸が挙げられ、好適には、硫酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(2-4)に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、水等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約200℃の範囲から選択することができる。

本工程において、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化

化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護された化合物(9-1)を製造することができる。

項[4]における $R^2$ が、式(I)、式(J)のいずれかの基である場合には、下記に示す方法2[(1)～(2)]により、化合物(2-4)から化合物(9-1)を製造することができる。

#### 方法2

(1) 文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.), Tetrahedron 27, 5523 (1971)、Aus. J. Chem. 22, 1321 (1969) 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(2-4)の $R^2$ を脱離させる。

(2) 製造法9における工程1の方法1の反応を実施する。

#### 2) 工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1993 (2001)、Organic Letters 4, 4033 (2002)、Organic Letters 5, 4987 (2003)、Synlett 128 (2004)、J. Am. Chem. Soc. 124, 116847 (2002)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(9-3)を製造することができる。

項[4]における $R^2$ が、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)のいずれかの基である場合には、製造法1記載の工程3と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(9-3)を製造することもできる。

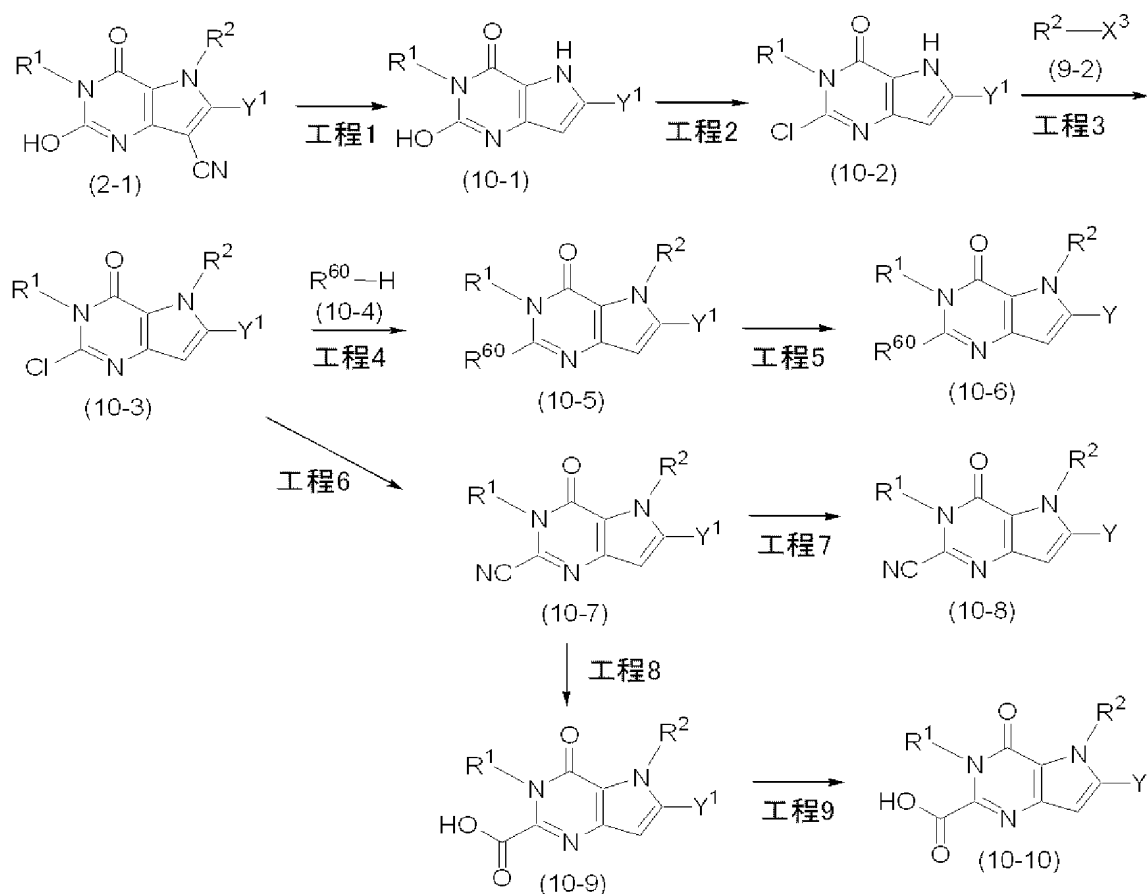
#### 3) 工程3

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(9-3)から化合物(9-4)を製造することができる。

#### [0092] 製造法10

式(I)で表される化合物のうち、式(10-6)、式(10-8)、および式(10-10)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

#### [0093] [化42]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^3$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義である。 $R^{60}$ は、前記の $R^{54}O$ 、 $R^{55}S$ または $R^{56}R^{57}N$ を表す。]

#### 1) 工程1

製造法9記載の工程1と同様な方法によって、化合物(2-1)から化合物(10-1)を製造することができる。

#### 2) 工程2

文献(例えばWO03/104229、Chem. Pharm. Bull. 50, 1163 (2002) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-1)から化合物(10-2)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法9記載の工程2と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-3)を製造することができる。

#### 4) 工程4

製造法3記載の工程1、製造法4記載の工程1、および製造法6記載の工程1と同様な方法によって、化合物(10-3)から化合物(10-5)を製造することができる。

5) 工程5

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(10-5)から化合物(10-6)を製造することができる。

6) 工程6

製造法5記載の工程1と同様な方法によって、化合物(10-3)から化合物(10-7)を製造することができる。

7) 工程7

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(10-8)を製造することができる。

8) 工程8

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、WO03/104229、WO03/104229 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-7)から化合物(10-9)を製造することができる。

本工程において、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護された化合物(10-9)を製造することができる。

9) 工程9

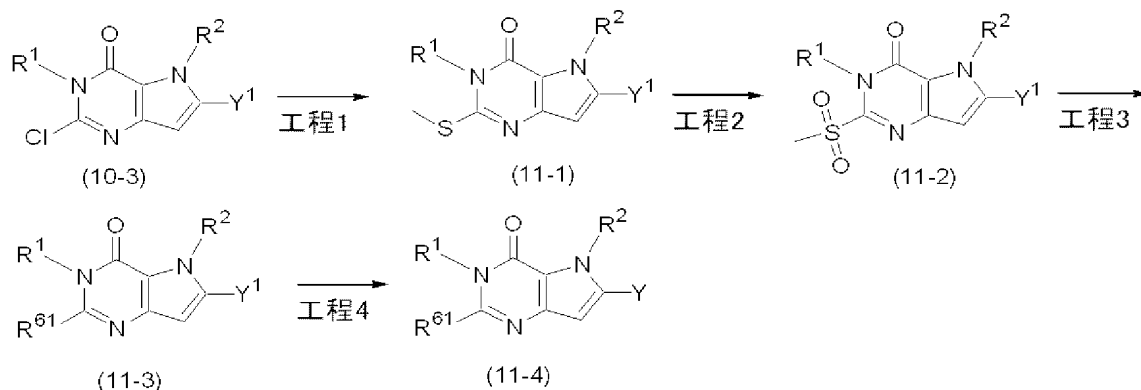
製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(10-9)から化合物(10-10)を製造することができる。

[0094] 製造法11

式(I)で表される化合物のうち、式(11-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0095] [化43]





[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ 、およびYは、前記記載と同義であり、 $R^{61}$ は、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」、「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、シアノ、「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」、「置換されてもよいアミノ基」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、または「置換されてもよいアルキルカルボニル基」を表す。]

#### 1) 工程1

化合物(11-1)は、化合物(10-3)とメタンチオール ナトリウムを、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等の有機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(10-3)に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。メタンチオール ナトリウムの使用量としては、化合物(10-3)に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。不活

性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約120℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(11-1)から化合物(11-2)を製造することができる。

## 3) 工程3

製造法3記載の工程1、製造法4記載の工程1、製造法5記載の工程1、製造法6記載の工程1、製造法7記載の工程1、または製造法8記載の工程1と同様な方法によって、化合物(11-2)から化合物(11-3)を製造することができる。

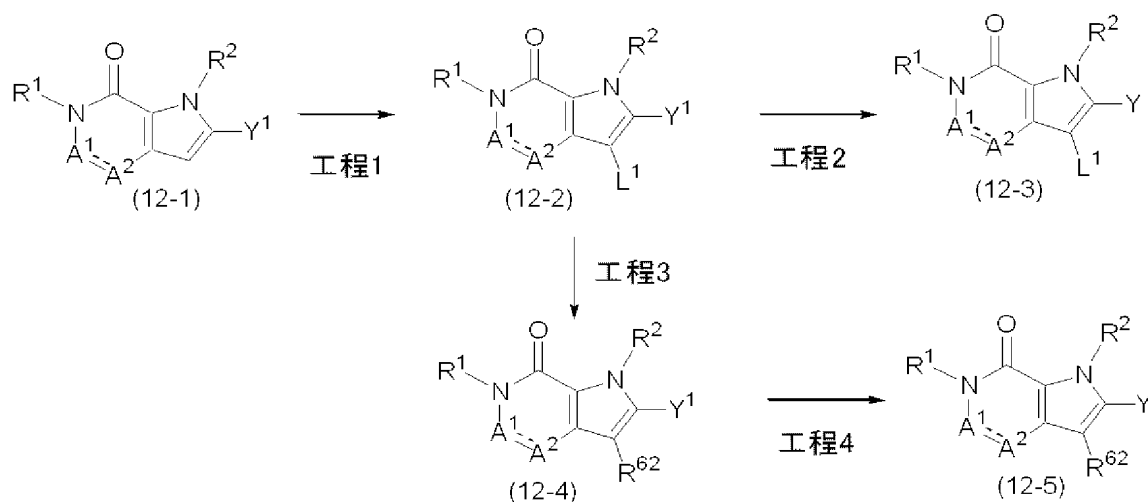
## 4) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(11-3)から化合物(11-4)を製造することができる。

## [0096] 製造法12

式(I)で表される化合物のうち、式(12-3)および式(12-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0097] [化44]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義であり、式(12-1)で表され

る化合物は、製造法9記載の化合物(9-3)および製造法11記載の化合物(11-3)を含み、 $L^1$ はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 $R^{62}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアルキニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」を表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えばSynth. Commun. 33, 2671 (2003)、Tetrahedron Letters 42, 863 (2001)、Synthesis 926 (1995)、Tetrahedron Letters 37, 1095 (1996)、J. Org. Chem. 64, 53 66 (1999)、Indian J. Chem., Sect B 35, 141 (1996)、および J. Heterocycl. Chem. 24, 1313 (1987)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-1)から化合物(12-2)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(12-2)から化合物(12-3)を製造することができる。

#### 3) 工程3

文献(例えばChem. Rev. 95, 2457 (1995)、Chem. Rev. 103, 1979 (2003)、Chem. Rev. 100, 3009 (2000)、Organic Process Research & Development 5, 254 (2001)、J. Med. Chem. 45, 999 (2002)、Synthesis 563 (1997)、J. Org. Chem. 65, 9001 (2000)、J. Org. Chem. 64, 4196 (1999)、J. Org. Chem. 67, 3904 (2002)、Adv. Synth. Catal. 345, 620 (2003)およびJ. Med. Chem. 43, 675 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-2)から化合物(12-4)を製造することができる。

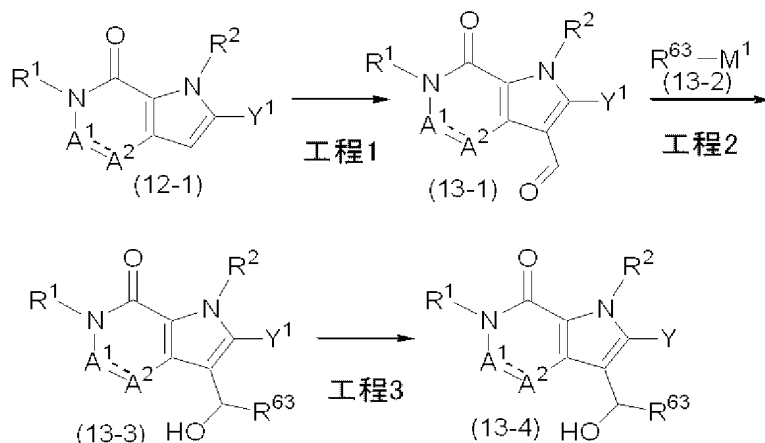
#### 4) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(12-4)から化合物(12-5)を製造することができる。

### [0098] 製造法13

式(I)で表される化合物のうち、式(13-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0099] [化45]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $M^1$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義であり、式(12-1)は前記と同じであり、 $R^{63}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えばJ. Heterocycl. Chem. 30, 957 (1993)、Chem. Pharm. Bull. 42, 237 (1994)、Aust. J. Chem. 47, 1009 (1994)、J. Heterocycl. Chem. 12, 517 (1975) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-1)から化合物(13-1)を製造することができる。

#### 2) 工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(13-3)を製造することができる。

化合物(13-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

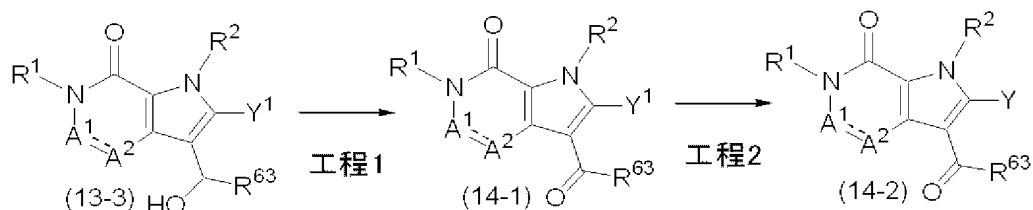
#### 3) 工程3

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(13-4)を製造することができる。

[0100] 製造法14

式(I)で表される化合物のうち、式(14-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0101] [化46]



[式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>63</sup>、Y<sup>1</sup>およびYは、前記記載と同義である。]

1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(14-1)を製造することができる。

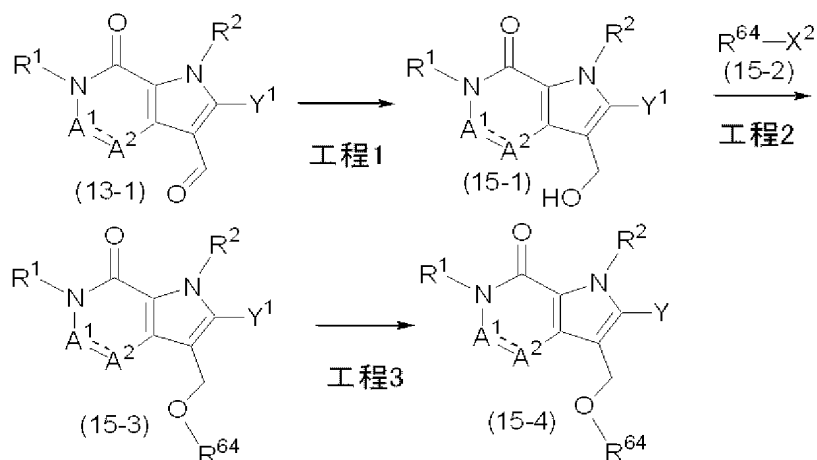
2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(14-1)から化合物(14-2)を製造することができる。

[0102] 製造法15

式(I)で表される化合物のうち、式(15-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0103] [化47]



[式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>およびYは、前記記載と同義であり、R<sup>64</sup>Oは、「置換され

でもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリーールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリーールオキシ基」、または「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」を表し、 $X^2$ は、水酸基または脱離基(例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ等)を表す。]

#### 1) 工程1～工程2

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、Organic Reactions (New York) 42, 335-656 (1992)、Tetrahedron Lett. 44, 4873 (2003)、およびJ. Am. Chem. Soc. 125, 4978 (2003) 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(15-3)を製造することができる。

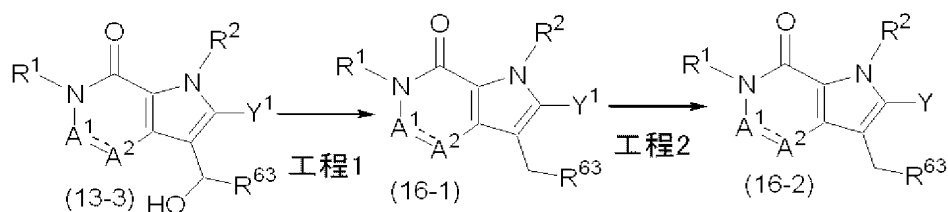
#### 2) 工程3

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(15-3)から化合物(15-4)を製造することができる。

### [0104] 製造法16

式(I)で表される化合物のうち、式(16-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

### [0105] [化48]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{63}$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義である。]

#### 1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、J. Org. Chem. 65, 6179 (2000)、J. Org. Chem. 58, 6913 (1993)、Bull. Chem. Soc. Jpn. 67, 1107 (1994)、およびJ. Org. Chem. 60, 2430 (1995) 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(16-1)を

製造することができる。

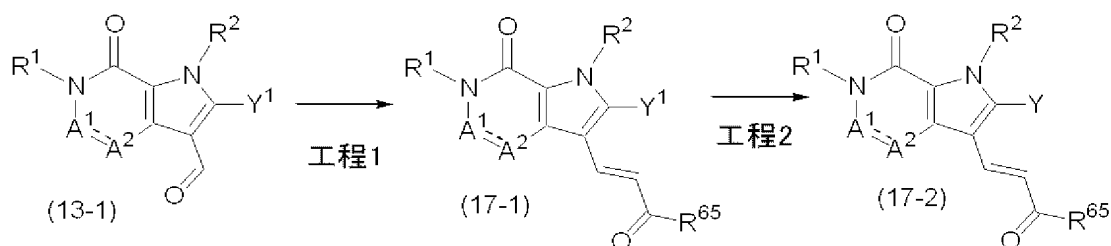
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(16-1)から化合物(16-2)を製造することができる。

## [0106] 製造法17

式(I)で表される化合物のうち、式(17-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0107] [化49]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義であり、 $R^{65}C(O)$ は、カルボキシ基、「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、または「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」を表す。]

## 1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、Organic Synthesis Based On Name Reactions And Unnamed Reactions, A. Hassnerら著, Elsevier Science Ltd., (1994)等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(17-1)を製造することができる。

$R^{65}C(O)$ が、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」である化合物(17-1)の

場合、文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、 $R^{65}C(O)$ が、カルボキシ基である化合物(17-1)へと変換することも出来る。

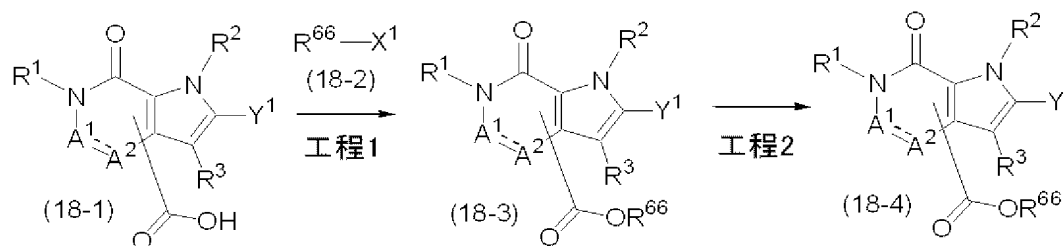
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(17-1)から化合物(17-2)を製造することができる。

### [0108] 製造法18

式(I)で表される化合物のうち、式(18-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

### [0109] [化50]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ およびYは、前記記載と同義であり、化合物(18-1)中に表記された $CO_2H$ は、式(I)で表される $R^3$ または $R^4$ がカルボキシ基であるか、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ の部分構造にカルボキシ基が存在することを示し、化合物(18-2)および化合物(18-3)中に表記された $CO_2R^{66}$ は、化合物(18-1)の $CO_2H$ が、 $CO_2R^{66}$ に変換された状態を示し、具体的には、 $CO_2R^{66}$ は、式： $C(O)O-Re$ (式中、Reは、前記記載と同義である。)等を表す。]

## 1) 工程1

化合物(18-3)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(18-1)を化合物(18-2)と反応させることにより製造することができる。化合物(18-2)の使用量としては、化合物(18-1)に対して通常約1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(*tert*-ブト



キシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(18-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。

化合物(18-2)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えば、WO03/027098、W OOO/06581、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

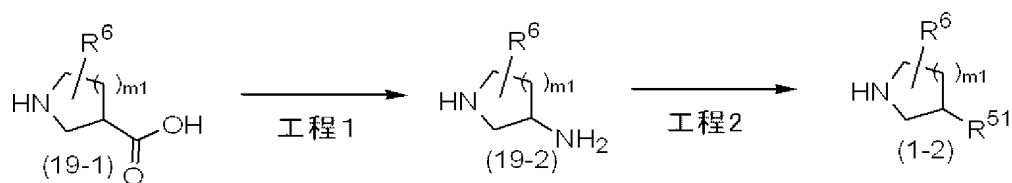
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(18-3)から化合物(18-4)を製造することができる。

## [0110] 製造法19

製造法1記載の化合物(1-2)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

## [0111] [化51]



[式中、m1、R<sup>6</sup>、およびR<sup>51</sup>は、前記記載と同義である。]

## 1) 工程1

文献(例えばJ. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-1)から化合物(19-2)を製造することができる。

## 2) 工程2

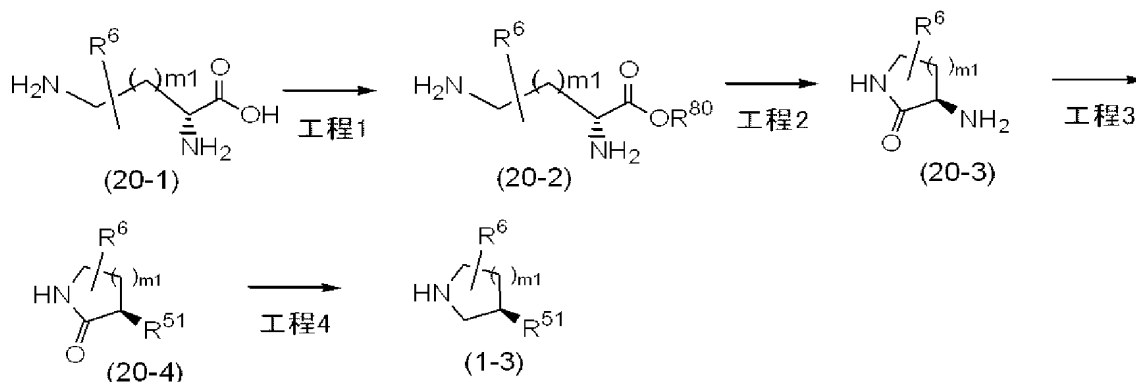
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(19-2)から化

化合物(1-2)を製造することができる。

[0112] 製造法20

製造法1記載の化合物(1-3)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

[0113] [化52]



[式中、 $m1$ 、 $R^6$ 、および $R^{51}$ は、前記記載と同義である。 $R^{80}$ はアルキル基を表す。]

1) 工程1

化合物(20-2)は、アルコール系溶媒中、化合物(20-1)を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(20-1)に対し通常2~10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃~約30℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

化合物(20-3)は、水溶媒中、化合物(20-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃~約100℃の範囲から選択することができる。

3) 工程3

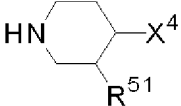
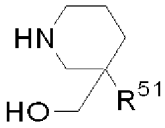
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(20-3)から化合物(20-4)を製造することができる。

## 4) 工程4

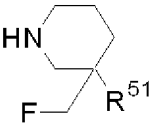
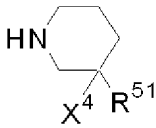
化合物(1-3)は、不活性溶媒中、化合物(20-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはボラン錯体(ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体等)等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃～約60℃の範囲から選択される。

化合物(1-2)の具体的な例として、化合物(1-2a)から化合物(1-2j)の合成例を以下に示す。化合物(1-2a)から化合物(1-2j)は、薬学上許容される塩を含む。

[0114] [化53]

化合物	製造方法
	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
(1-2a): $X^4 = \text{CH}_3$	
(1-2b): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	
(1-2c): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
(1-2d): $X^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	
(1-2e): $X^4 = \text{H}$	
	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
(1-2f)	

[0115] [化54]

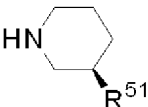
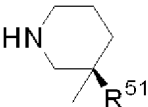
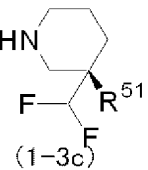
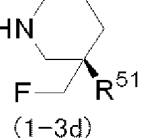
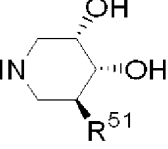
化合物	製造方法
 (1-2g)	化合物(1-2f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-2h): $X^4 = CH_3$ (1-2i): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-2j): $X^4 = CH_2CH_2CH_3$	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、 $R^{51}$ は前記記載と同義である。]

[0116] 化合物(1-2e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-2)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等が挙げられる。

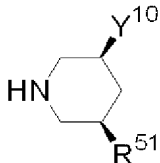
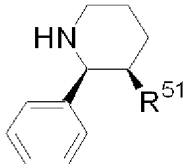
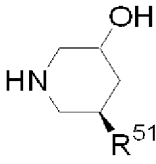
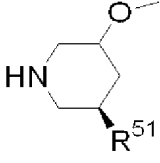
[0117] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3a)から化合物(1-3i)の合成例を以下に示す。化合物(1-3a)から化合物(1-3i)は、薬学上許容される塩を含む。

[0118] [化55]

化合物	製造方法
 (1-3a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、R<sup>51</sup>は前記記載と同義である。]

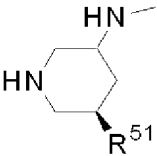
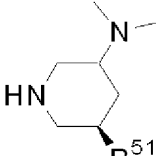
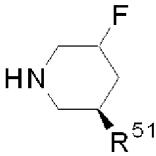
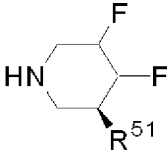
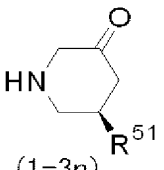
[0119] [化56]

化合物	製造方法
 <p>(1-3f)</p>	<p>Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000)  WO 00/26332  J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  Protective Groups in Organic Synthesis  2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3g)</p>	<p>特表2002-525325  J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  Protective Groups in Organic Synthesis  2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3h)</p>	<p>Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980)  J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  Protective Groups in Organic Synthesis  2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3i)</p>	<p>化合物(1-3h)を出発原料に、例えば  J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)、  J. Chem. Soc. PT1 499 (1972)、J. Chem. Soc.,  Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  Protective Groups in Organic Synthesis  2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)  に記載の方法に従う。</p>

[式中、R<sup>51</sup>は前記記載と同義である。Y<sup>10</sup>はNH<sub>2</sub>、Alloc、NHBoc、NHCbzを表す。]

[0120] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3j)から化合物(1-3v)の合成例を以下に示す。化合物(1-3j)から化合物(1-3v)は、薬学上許容される塩を含む。

[0121] [化57]

化合物	製造方法
 <p>(1-3j)</p>	<p>化合物(Y<sup>10</sup>がNH<sub>2</sub>である1-3f)を出発原料に、例えば</p> <p>J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3k)</p>	<p>化合物(Y<sup>10</sup>がNH<sub>2</sub>である1-3f)を出発原料に、例えば</p> <p>J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3l)</p>	<p>化合物(1-3h)を出発原料に、例えば</p> <p>J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3m)</p>	<p>化合物(1-3e)を出発原料に、例えば</p> <p>J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3n)</p>	<p>化合物(1-3h)を出発原料に、例えば</p> <p>Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>

[式中、R<sup>51</sup>は前記記載と同義である。]

[0122] [化58]

化合物	製造方法
 <p>(1-3o)</p>	<p>化合物(<math>\gamma^{10}</math>が<math>\text{NH}_2</math>である1-3f) を出発原料に、例えば Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3p): <math>\text{Y}^{12} = (\text{R})\text{-C}_6\text{H}_5</math> (1-3q): <math>\text{Y}^{12} = (\text{S})\text{-C}_6\text{H}_5</math></p>	<p>J. Med. Chem. 35, 833 (1992) "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-3r): <math>\text{Y}^{13} = \text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3</math> (1-3s): <math>\text{Y}^{13} = \text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3</math> (1-3t): <math>\text{Y}^{13} = \text{NHC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5</math> (1-3u): <math>\text{Y}^{13} = \text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3</math></p>	<p>化合物(<math>\gamma^{10}</math>が<math>\text{NH}_2</math>である1-3f) を出発原料に、例えば "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-3v)</p>	<p>WO 02/068420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley &amp; Sons, Inc.)</p>

[式中、 $\text{R}^{51}$ は前記記載と同義である。]

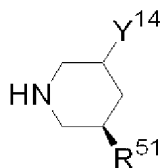
[0123] 化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)の合成例を以下に示す。化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)は、薬学上許容される塩を含む。

[0124] [化59]



## 化合物

## 製造方法



(1-3w):  $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3x):  $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3y):  $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-3z):  $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3aa):  $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3bb):  $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-3cc):  $Y^{14} = \text{C}_6\text{H}_5$

(1-3dd):  $Y^{14} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

化合物(1-3n)を出発原料に、例えば  
 “Comprehensive Organic transformation”,  
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989  
 、J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),  
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),  
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),  
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),  
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),  
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
 Protective Groups in Organic Synthesis  
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)  
 に記載の方法に従う。

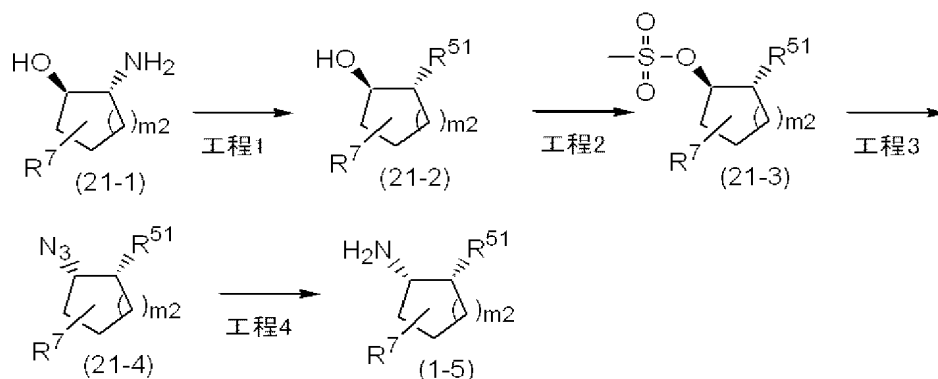
[式中、 $R^{51}$ は前記記載と同義である。]

[0125] 化合物(1-3)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。  
 具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著,  
 VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等が挙げられる。

## [0126] 製造法21

製造法1記載の化合物(1-5)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

## [0127] [化60]



[式中、 $m2$ 、 $R^7$ 、および $R^{51}$ は、前記記載と同義である。]

## 1) 工程1

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & So

ns, Inc.)等)などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(21-2)を製造することができる。

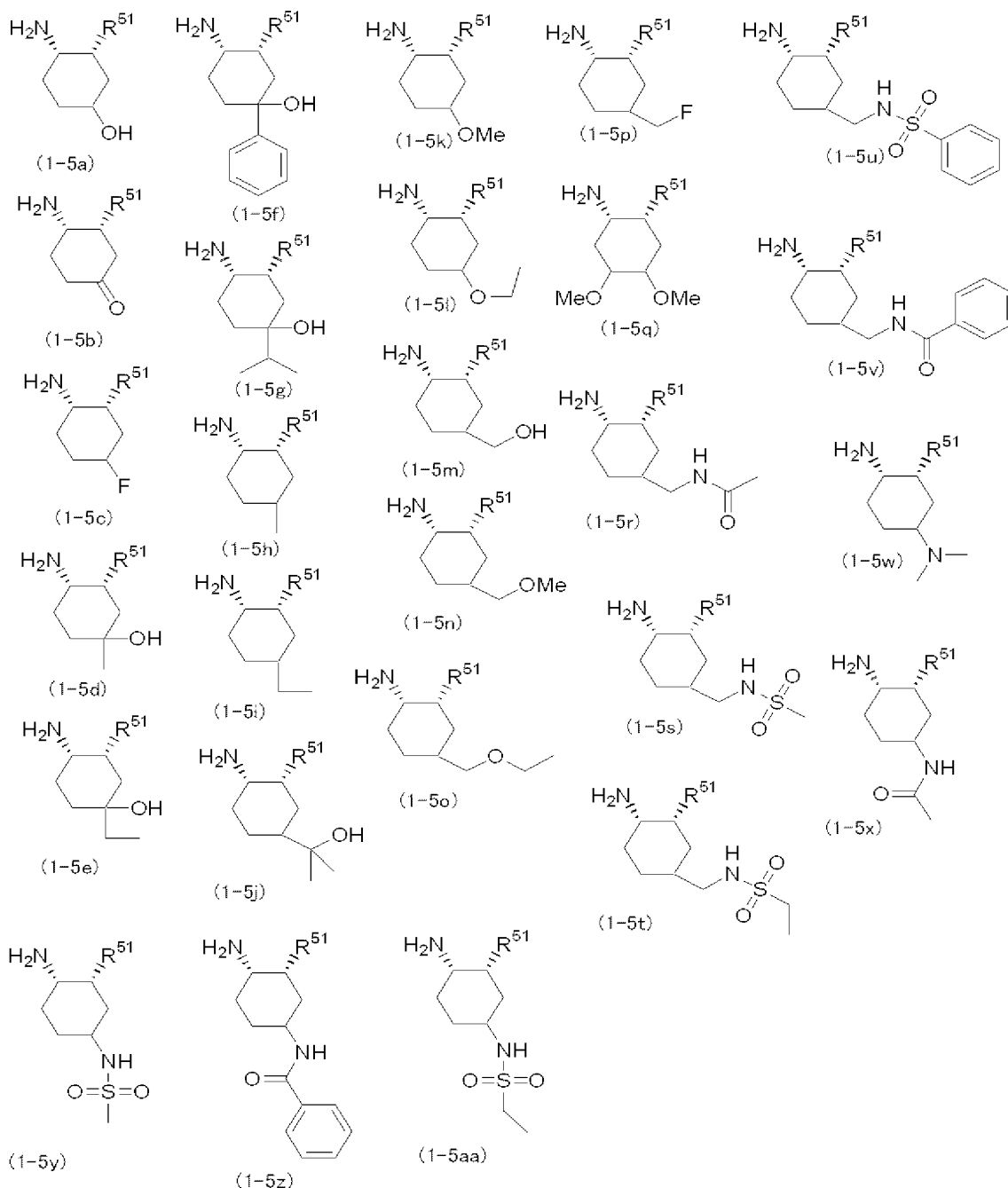
## 2) 工程2～工程4

文献(例えばComprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された同様な方法によって、化合物(21-2)から化合物(1-5)を製造することができる。

[0128] 化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)の合成例を以下に示す。化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、文献(例えばWO01/74774、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989等)に記載された方法に従って、製造することができる。

[0129] [化61]



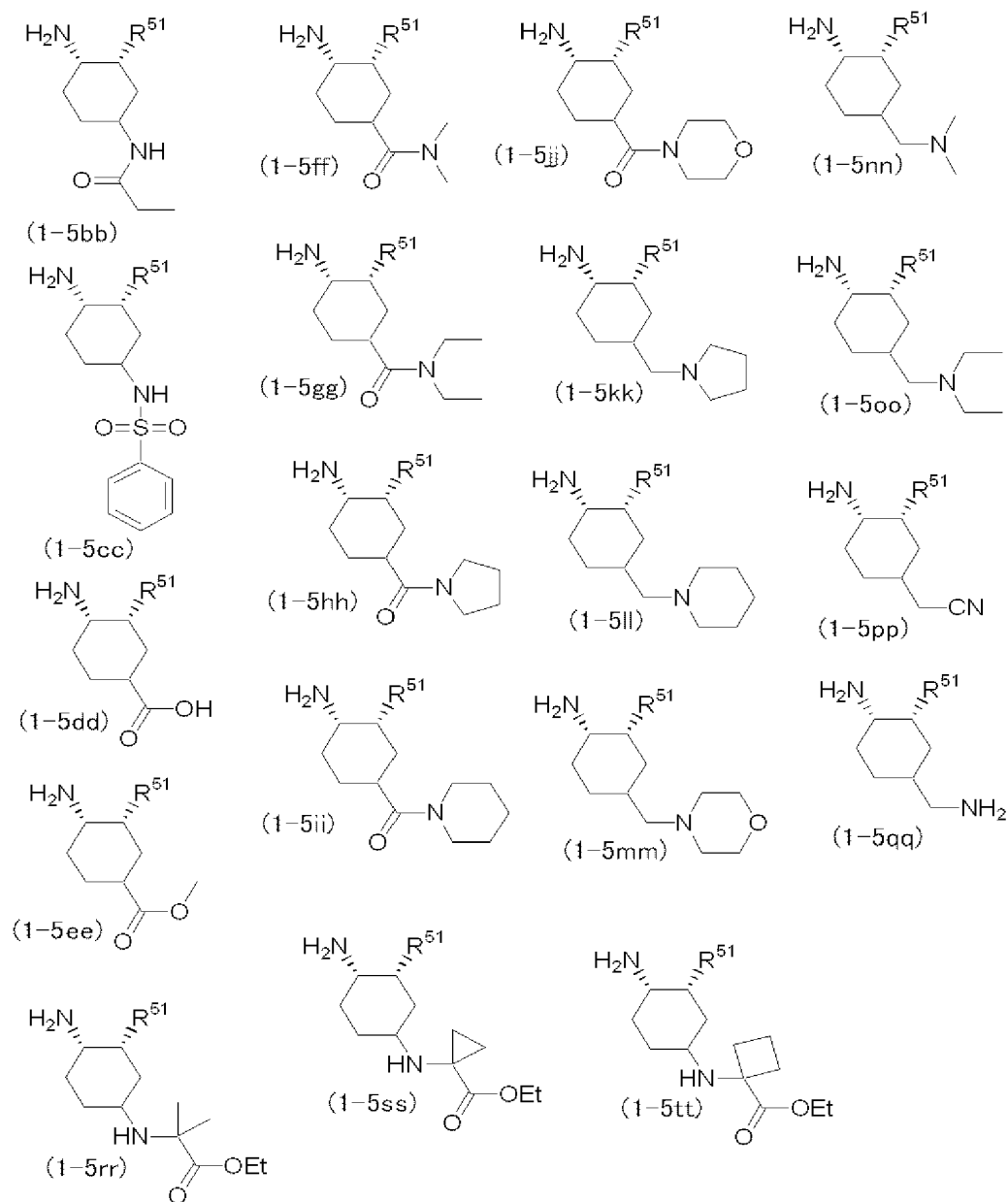
[式中、 $R^{51}$ は前記記載と同義である。]

[0130] 化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、文献(例えばWO01/74774、Compreh

ensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された方法に従って、製造することができる。

[0131] [化62]



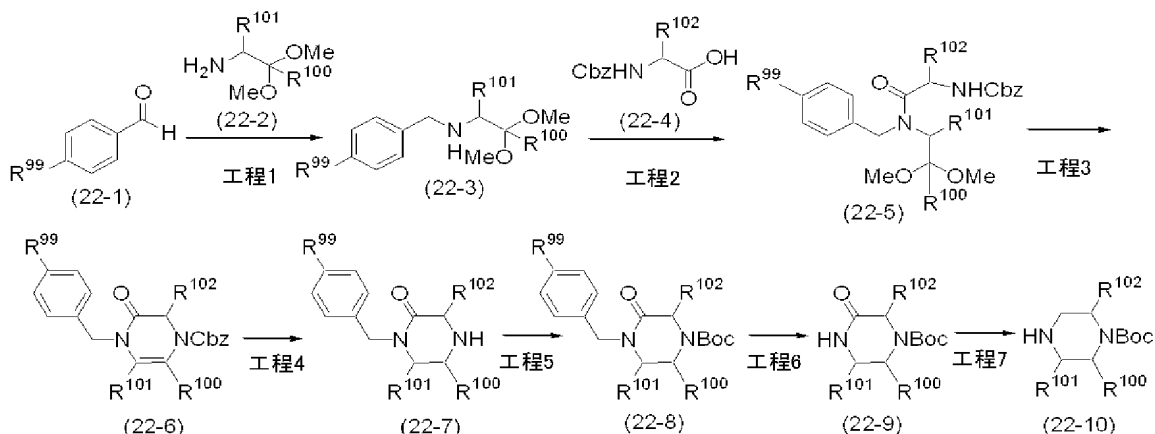
[式中、 $\text{R}^{51}$ は前記記載と同義である。]

[0132] 製造法22

製造法1記載の化合物(1-6)の具体例として示される化合物(22-10)は、例え

ば下記に示す方法に従って製造することができる。

[0133] [化63]



[式中、 $R^{100}$ 、 $R^{101}$ および $R^{102}$ は、各々独立して、水素原子、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいアラルキル基」を表し、 $R^{99}$ は、水素原子またはメキシを表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された同様な方法によって、化合物(22-2)を用いた、化合物(22-1)の還元アミノ化反応を行い、化合物(22-3)を製造することができる。

#### 2) 工程2~4

文献(WO01/07436等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-3)から化合物(22-7)を製造することができる。

#### 3) 工程5

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-7)から化合物(22-8)を製造することができる。

#### 4) 工程6

文献(例えばJ. Chem. Soc. Perkin Trans. I 3281 (2001)、Heterocycles 38, 17 (1994)、Tetrahedron Lett. 34, 6673 (1993)、J. Org. Chem. 60, 4602 (1995)、J. Med. Chem. 38, 2866 (1995) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(22-8)

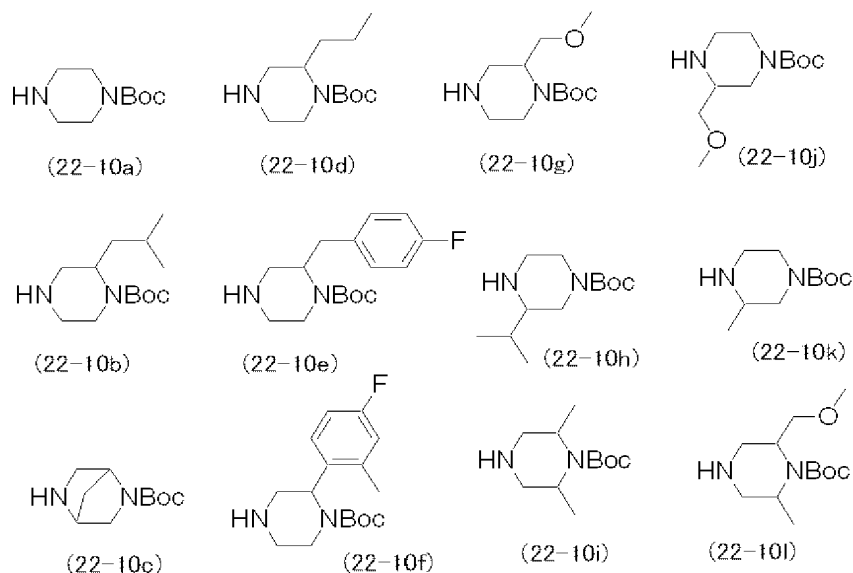
から化合物(22-9)を製造することができる。

#### 5) 工程7

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(22-9)から化合物(22-10)を製造することができる。

[0134] 化合物(22-10)の具体的な例として、化合物(22-10a)から化合物(22-10l)の合成例を以下に示す。化合物(22-10a)から化合物(22-10l)は、薬学上許容される塩を含む。

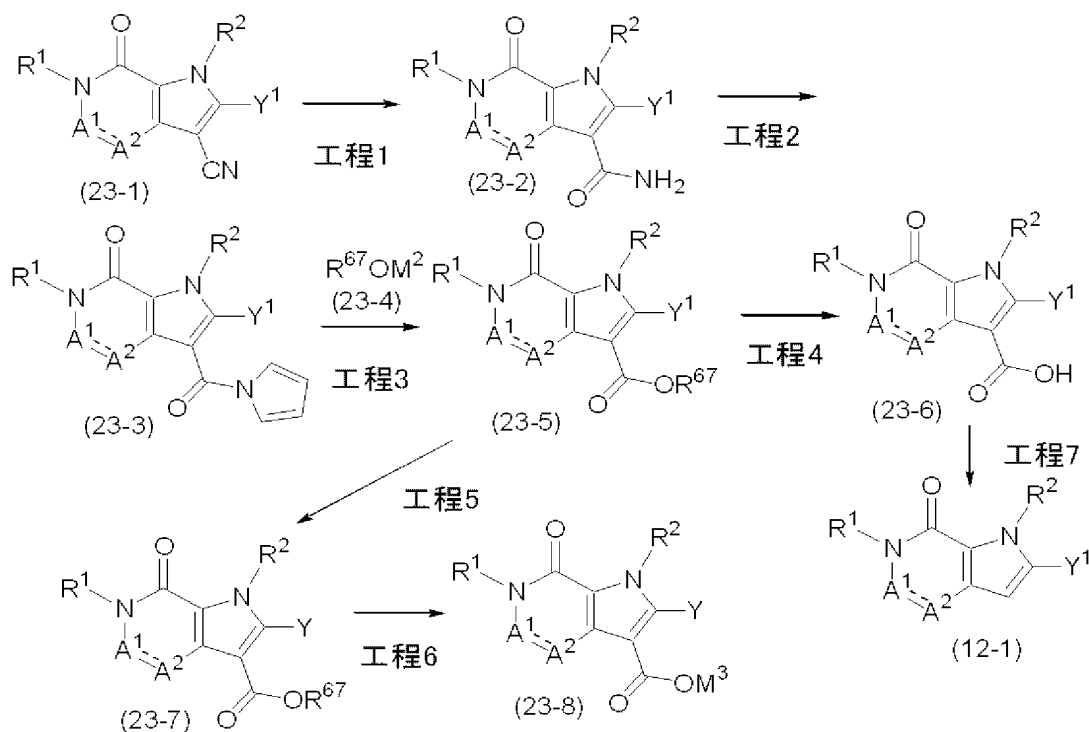
[0135] [化64]



[0136] 製造法23

式(23-2)、式(23-3)、式(23-5)、式(23-6)、式(23-7)、式(23-8)および式(12-1)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0137] [化65]



[式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびY<sup>1</sup>は、前記記載と同義であり、R<sup>67</sup>Oは、「置換されてもよいアルコキシ基」を表し、M<sup>2</sup>およびM<sup>3</sup>は、リチウム、ナトリウム、またはカリウムを表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えばCan. J. Chem. 78, 697 (2000) 等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(23-1)から化合物(23-2)を製造することができる。

#### 2) 工程2

化合物(23-3)は、不活性溶媒中の存在下または非存在下、塩化チオニルの存在下、化合物(23-2)と2, 5-ジメキシテトラヒドロフランを反応させることにより製造することができる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(23-2)に対し通常0.1~3当量の範囲から選択される。2, 5-ジメキシテトラヒドロフランの使用量としては、化合物(23-2)に対し通常10~100当量の範囲から選択され、溶媒として用いることもできる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N,

N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約80℃の範囲から選択することができる。

### 3) 工程3

化合物(23-5)は、不活性溶媒中、化合物(23-3)と化合物(23-4)を反応させることにより製造することができる。化合物(23-4)の使用量としては、化合物(23-3)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約30℃～約100℃の範囲から選択することができる。

### 4) 工程4

化合物(23-6)は、不活性溶媒中、化合物(23-5)と塩基を反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、塩基の水溶液を使用してもよい。塩基の使用量としては、化合物(23-5)に対し通常1～30当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、水、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約30℃～約130℃の範囲から選択することができる。

### 5) 工程5

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(23-5)から化合物(23-7)を製造することができる。

### 6) 工程6

上記工程4と同様な方法によって、化合物(23-7)から化合物(23-8)を製造することができる。

### 7) 工程7

化合物(12-1)は、有機酸の存在下または非存在下、化合物(23-6)を不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。有機酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル

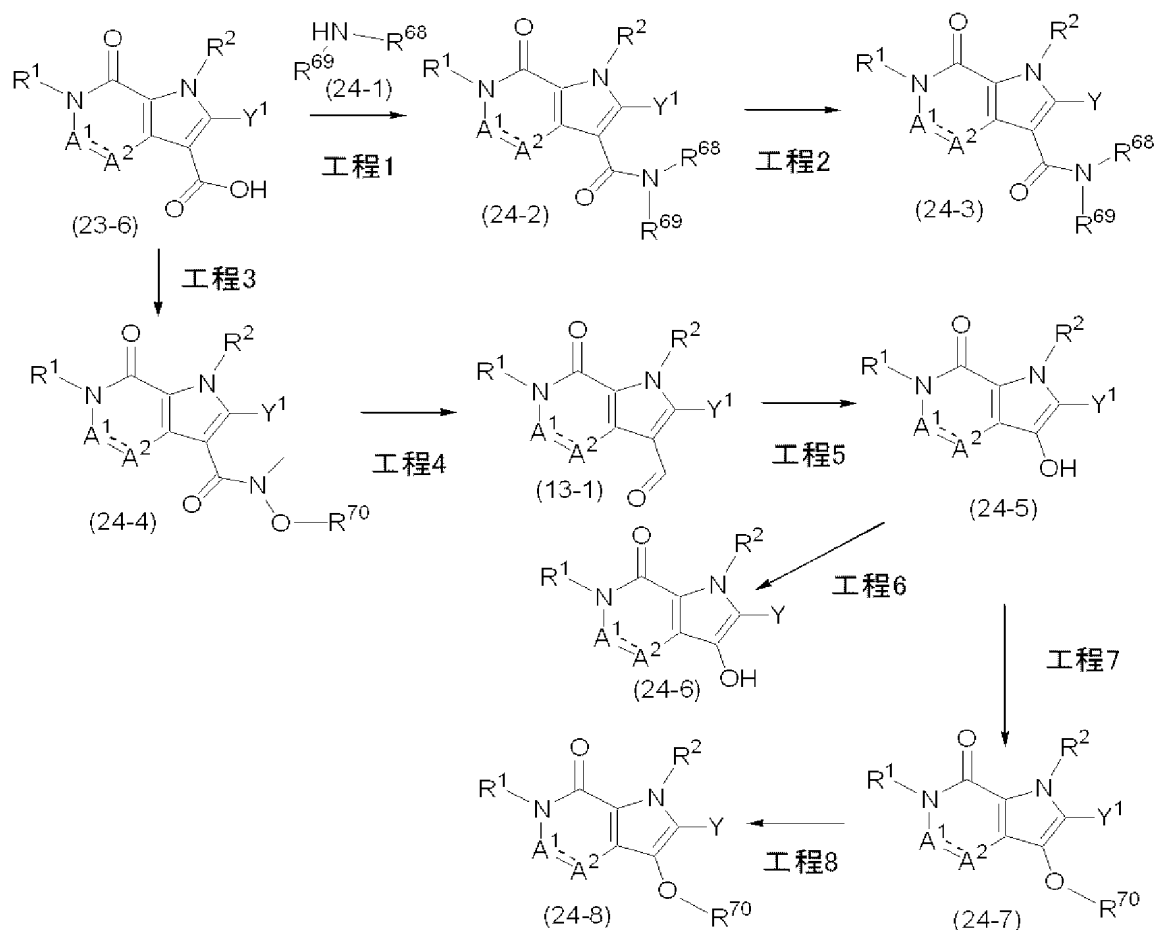


酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、または1, 4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約0℃～約100℃の範囲から選択することができる。

[0138] 製造法24

式(I)で表される化合物のうち、式(24-3)、式(24-6)、式(24-8)で表される化合物またはその塩、および式(13-1)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によって製造される。

[0139] [化66]



[式中、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Y}$ は、前記記載と同義であり、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$ は、「

置換されてもよいカルバモイル基」を表し、 $R^{70}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアルキニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」を表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(23-6)から化合物(24-2)を製造することができる。

#### 2) 工程2、工程6、および工程8

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(24-2)から化合物(24-3)、化合物(24-5)から化合物(24-6)、および化合物(24-7)から化合物(24-8)を、それぞれ製造することができる。

#### 3) 工程3

文献(例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Synlett 5, 715 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)、Tetrahedron Letters 45, 7107 (2004)およびTetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-6)から化合物(24-4)を製造することができる。

#### 4) 工程4

文献(例えば、Tetrahedron Letters 45, 7107 (2004)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(24-4)から化合物(13-1)を製造することができる。

#### 5) 工程5

文献(例えば、Indian J. Chem. 33B, 1103 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(24-5)を製造することができる。

#### 6) 工程6および工程8

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(24-5)から化合物(24-6)を製造することができる。

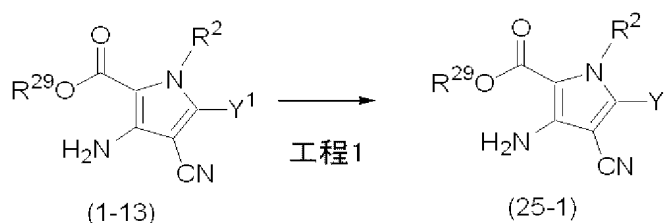
## 7) 工程7

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(24-5)から化合物(24-7)を製造することができる。

## [0140] 製造法25

式(I)で表される化合物のうち、式(25-1)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0141] [化67]



[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{29}$ 、Y、および $\text{Y}^1$ は、前記記載と同義である。]

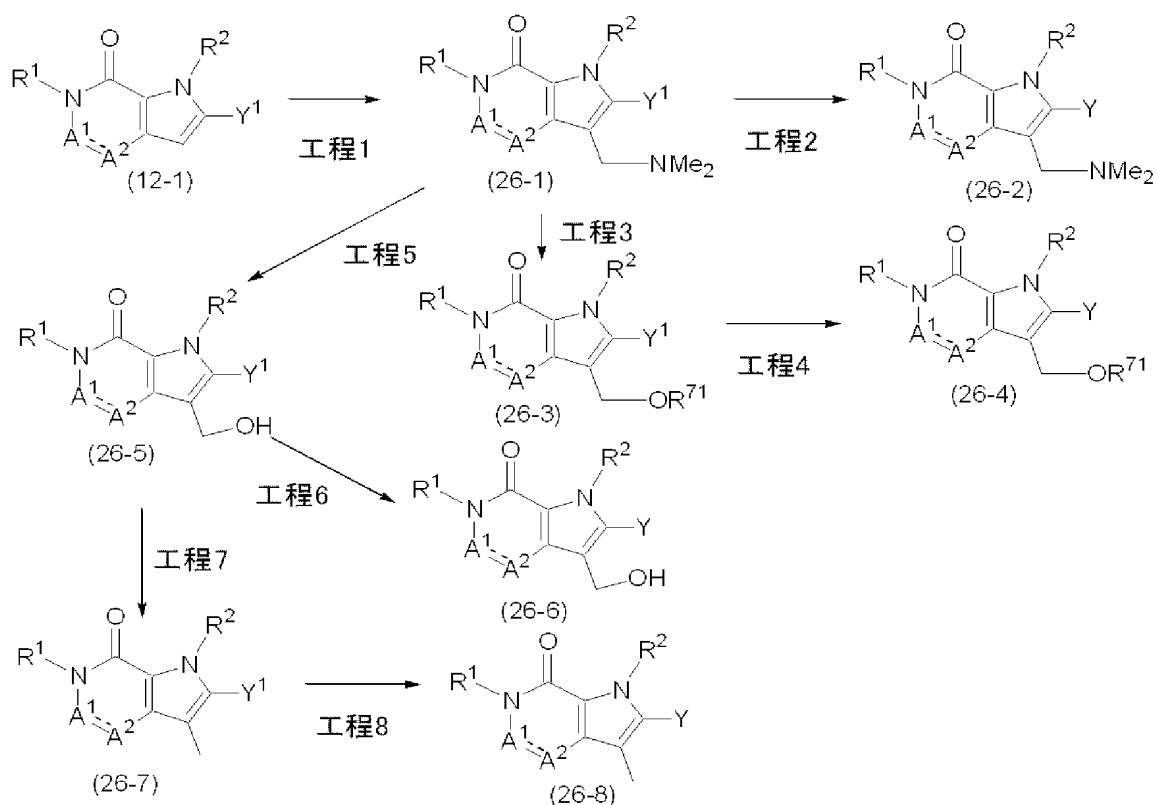
## 1) 工程1

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(1-13)から化合物(25-1)を製造することができる。

## [0142] 製造法26

式(I)で表される化合物のうち、式(26-2)、式(26-4)、式(26-6)、および式(26-8)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0143] [化68]



[式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ および $Y$ は、前記記載と同義であり、 $R^{71}$ は、アルキル基を表す。]

#### 1) 工程1および工程3

文献(例えばJ. Am. Chem. Soc. 74, 3916 (1952) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-1)から化合物(26-3)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(26-1)から化合物(26-2)を製造することができる。

#### 3) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(26-3)から化合物(26-4)を製造することができる。

#### 4) 工程5および工程7

文献(例えばJ. Org. Chem. 22, 355 (1957)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(26-1)から化合物(26-7)を製造することができる。

## 6) 工程6

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(26-5)から化合物(26-6)を製造することができる。

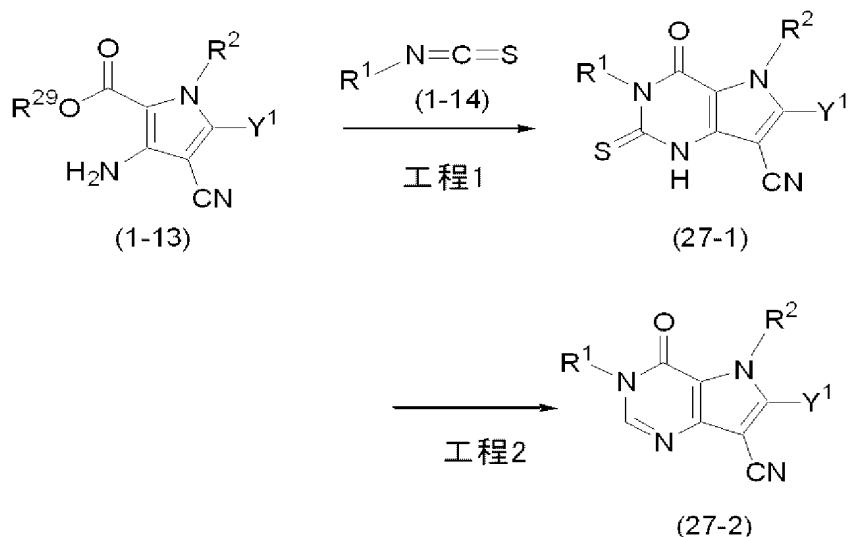
## 7) 工程8

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(26-7)から化合物(26-8)を製造することができる。

## [0144] 製造法27

製造法23の式(23-1)で表される化合物のうち、式(27-2)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## [0145] [化69]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>29</sup>、およびY<sup>1</sup>は、前記記載と同義である。]

## 1) 工程1

文献(例えばTetrahedron 50, 3259 (1994) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-13)から化合物(27-1)を製造することができる。

## 2) 工程2

文献(例えばTetrahedron 50, 3259 (1994) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(27-1)から化合物(27-2)を製造することができる。

[0146] 以上において使用した原料や試薬などは、特にことわらない限り、市販の化合物であるか、または公知の化合物から公知の方法を用いて製造することができる。

[0147] 以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応さ

せることにより行うことができる。

[0148] 式(I)で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

[0149] 本発明の化合物およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

[0150] 本発明化合物は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

[0151] 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的(例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的)に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

- [0152] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明の二環性ピロール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1～1000 mg/日、好ましくは1～300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。
- [0153] 本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。
- [0154] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011等)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビッグアニド剤(例、メトホルミン等)、インスリン分泌促進剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤;レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等)、GLP-1、GLP-1アナログ(エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等)、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、GW-427353B、N-5984等)が挙げられる。
- [0155] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレストット、エパルレストット、ゼナレストット、ゾポレストット、ミナレストット、フィダレストット、SK



ー860、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。抗高脂血剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等)、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等)等が挙げられる。

[0156] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、SR-141716A等)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0157] 併用薬剤は、好ましくはGLP-1、GLP-1アナログ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤などである。上記併

用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0158] 本発明化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、ビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血症剤、降圧剤などの投与量は低減でき、その結果これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

#### [0159] 実施例

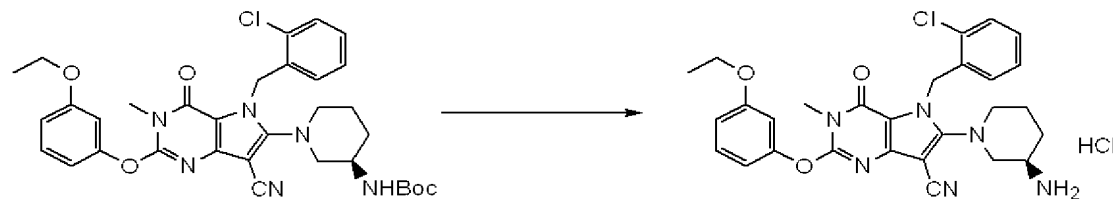
以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

#### 実施例 1

##### [0160] 実施例1

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-2-(3-エトキシフェノキシ)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル 塩酸塩

##### [0161] [化70]



tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-2-(3-エトキシフェノキシ)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(185 mg)の1,4-ジオキサン(3 ml)溶液に4N塩酸/ジオキサン溶液(5 ml)を加えて25℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題の化合物(170 mg)を得た。

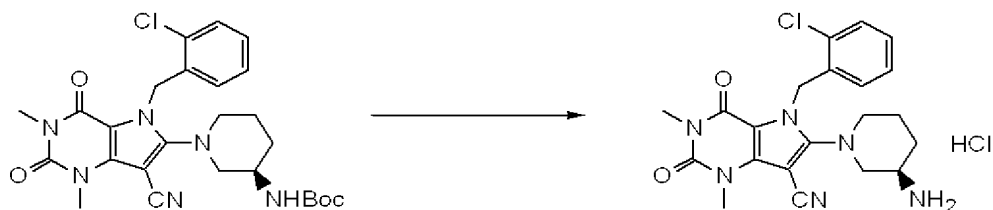
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.48–7.41 (m, 1H), 7.36–7.16 (m, 3H), 6.91–6.78 (m, 3H), 6.57–6.49 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.06 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.73–3.60 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.10–2.92 (m, 2H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 533 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

[0162] 実施例2

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル 塩酸塩

[0163] [化71]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

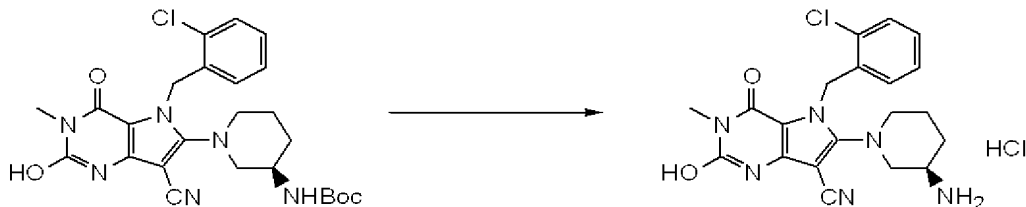
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.44 (m, 1H), 7.30–7.16 (m, 2H), 6.65–6.58 (m, 1H), 5.72–5.62 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70–3.61 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23–3.10 (m, 1H), 3.05–2.97 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.63–1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 427 ( $\text{M}^+ + 1$ , 88%).

[0164] 実施例3

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル 塩酸塩

[0165] [化72]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

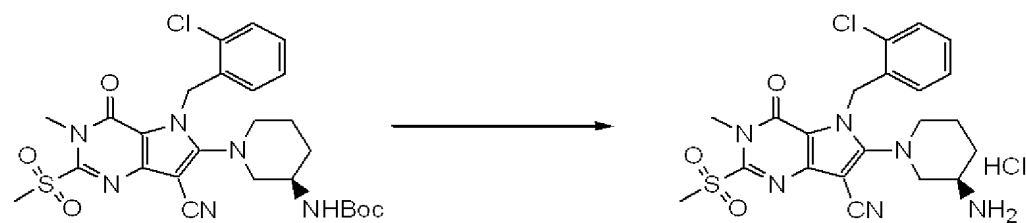
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.44 (m, 1H), 7.32–7.20 (m, 2H), 6.65–6.60 (m, 1H), 5.67–5.57 (m, 2H), 3.52–3.45 (m, 1H), 3.27–3.15 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09–2.94 (m, 2H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.66–1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 413 ( $\text{M}^+ + 1$ , 93%).

[0166] 実施例4

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル 塩酸塩

[0167] [化73]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

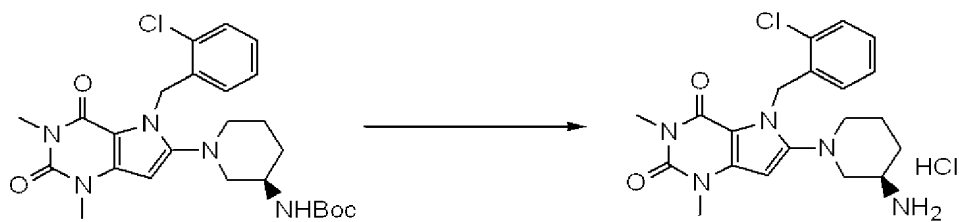
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49–7.44 (m, 1H), 7.31–7.17 (m, 2H), 6.63–6.57 (m, 1H), 5.78–5.63 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37–3.17 (m, 2H), 3.15–3.05 (m, 1H), 3.03–2.92 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.67–1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 475 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

[0168] 実施例5

6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

[0169] [化74]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.43–7.40 (m, 1H), 7.25–7.11 (m, 2H), 6.47–6.42 (

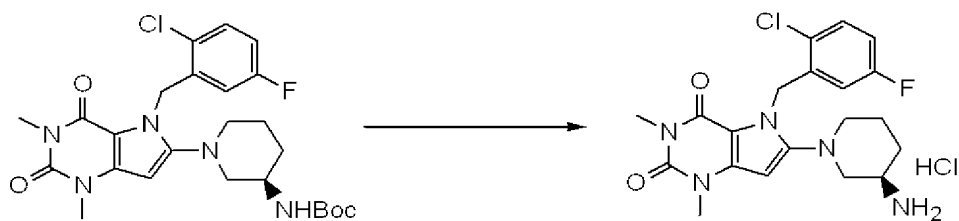
m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.66–5.53 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.38–3.28 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.95–2.85 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.67–1.49 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0170] 実施例6

6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

[0171] [化75]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

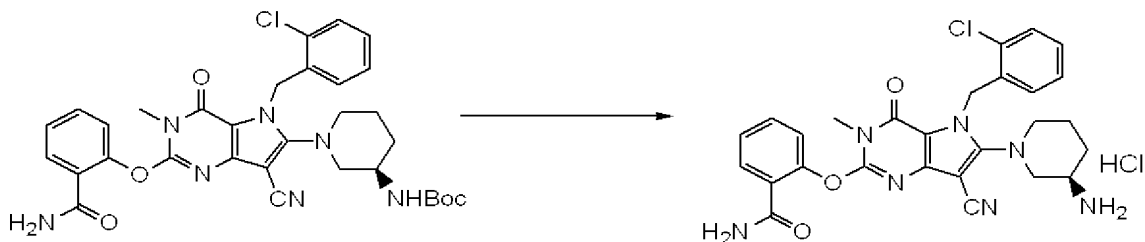
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.43 (m, 1H), 7.04–6.98 (m, 1H), 6.17–6.14 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40–3.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.97–2.70 (m, 3H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.68–1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 420 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0172] 実施例7

2-[[6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]オキシ}ベンズアミド 塩酸塩

[0173] [化76]



実施例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

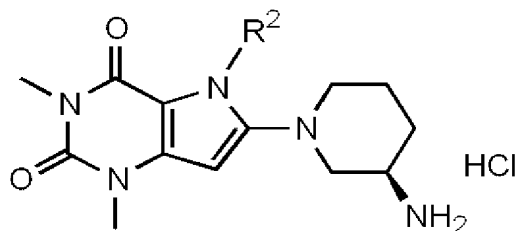
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.04–7.97 (m, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.32–7.17 (

m, 2H), 7.00–6.91 (m, 2H), 6.67–6.59 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.72–3.20 (m, 3H), 3.15–2.97 (m, 2H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.70–1.42 (m, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 532 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

[0174] 対応する参考例および実施例1記載の方法に準じ、実施例8～70の化合物を合成した。

[0175] [化77]



実施例番号	R <sup>2</sup>	実施例番号	R <sup>2</sup>
実施例8		実施例12	
実施例9		実施例13	
実施例10		実施例14	
実施例11		実施例15	

[0176] 実施例8

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (brs, 3H), 7.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.64 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36–3.23 (m, 2H), 3.11 (s, 3H)

, 2.92–2.75 (m, 3H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.55–1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 393 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10–7.03 (m, 1H), 6.28–6.25 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.41–2.79 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.10–1.52 (m, 4H).

MS (ESI+) 422 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.14 (brs, 3H), 7.23–7.18 (m, 1H), 6.95–6.90 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.98–5.94 (m, 1H), 5.40 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35–3.23 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.68–2.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88–1.74 (m, 2H), 1.49–1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 400 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例11

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.09–6.88 (m, 3H), 6.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.43 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27–3.21 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.89–2.73 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.94–1.91 (m, 1H), 1.70–1.49 (m, 3H).

MS (ESI+) 382 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例12

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64–7.59 (m, 1H), 6.83–6.79 (m, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.03–2.93 (m, 2H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.52–2.46 (m, 1H), 1.88–1.61 (m, 4H).

MS (ESI+) 423 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (brs, 3H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.57–6.53 (m, 1H), 5.84 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.64 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.59–3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.39–3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.16–3.09 (

m, 1H), 2.70–2.68 (m, 2H), 2.08–2.06 (m, 1H), 1.80–1.78 (m, 2H), 1.60–1.58 (m, 1H).

MS (ESI+) 411 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例14

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28 (brs, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.08–4.89 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.35–3.28 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.99–2.89 (m, 3H), 1.95–1.91 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67–1.63 (m, 2H).

MS (ESI+) 330 ( $M^+ + 1$ , 100%).

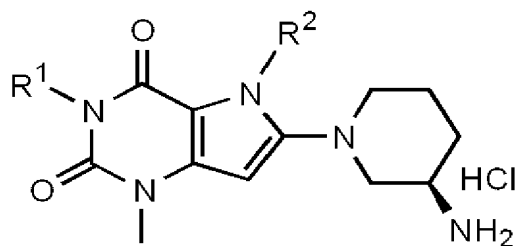
#### 実施例15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.07 (brs, 3H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 6.41–6.38 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.30–3.19 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.82–2.78 (m, 2H), 2.62–2.60 (m, 1H), 1.91–1.87 (m, 1H), 1.71–1.69 (m, 1H), 1.47–1.45 (m, 2H).

MS (ESI+) 411 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0177] [化78]





実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
実施例16		
実施例17	CH <sub>3</sub>	
実施例18		
実施例19	PhC(O)CH <sub>2</sub>	
実施例20	H	

## [0178] 実施例16

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47–7.43 (m, 1H), 7.22–7.19 (m, 2H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.79–6.75 (m, 2H), 6.18–6.15 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.40–2.73 (m, 5H), 2.12–1.52 (m, 4H).

MS (ESI+) 526 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例17

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.49–7.43 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 7.08–7.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.11–3.00 (m, 2H), 2.80–2.66 (m, 2H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H), 1.50–1.30 (m, 2H).

MS (ESI+) 384 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例18

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.58–8.56 (m, 1H), 8.36–8.33 (m, 1H), 8.25–8.17 (m, 2H), 8.12–8.07 (m, 1H), 7.90–7.84 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.27–6.23 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.01–2.92 (m, 2H), 2.89–2.77 (m, 1H), 2.10–2.03 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 1H), 1.75–1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 547 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例19

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.04–8.01 (m, 2H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.03–6.98 (m, 1H), 6.24–6.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.72–1.53 (m, 2H).

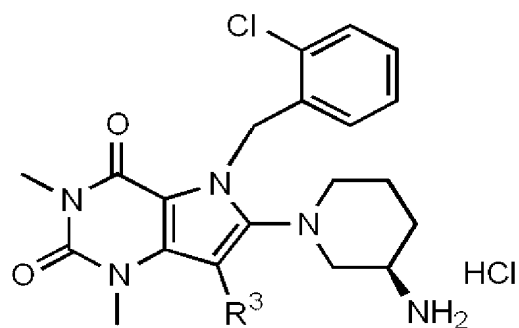
MS (ESI+) 524 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.48–7.44 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.22–6.19 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.40–3.28 (m, 2H), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.82–1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 406 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0179] [化79]



実施例番号	R <sup>3</sup>	実施例番号	R <sup>3</sup>
実施例21	C(O)NH <sub>2</sub>	実施例30	
実施例22		実施例31	
実施例23	C(O)OCH <sub>3</sub>	実施例32	
実施例24	C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	実施例33	
実施例25	C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	実施例34	
実施例26		実施例35	
実施例27			
実施例28			
実施例29			

## [0180] 実施例21

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47–7.43 (m, 1H), 7.30–7.17 (m, 2H), 6.49–6.44 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.18–2.90 (m, 5H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H), 1.55–1.35 (m, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 445 (M<sup>+</sup>+1, 59%).

## 実施例22

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49–7.42 (m, 1H), 7.30–7.21 (m, 2H), 6.58–6.54 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.10–2.75 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.53–2.32 (m, 2H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 1H), 1.40–1.16 (m, 2H).

MS (ESI+) 470 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例23

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.43 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.10–2.81 (m, 4H), 2.72–2.62 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 1H), 1.40–1.25 (m, 2H).

MS (ESI+) 460 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例24

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.44 (m, 1H), 7.29–7.17 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 5.79–5.69 (m, 2H), 4.43–4.34 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.17–2.72 (m, 5H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 1H), 1.48–1.30 (m, 2H), 1.43–1.38 (m, 3H).

MS (ESI+) 474 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47–7.44 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.56–6.52 (m, 1H), 5.72–5.68 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.27–3.20 (m, 1H), 3.16–3.11 (m, 6H), 2.95–2.85 (m, 3H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.50–1.30 (m, 3H).

MS (ESI+) 473 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例26

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46–7.43 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.55–6.50 (m, 1H), 5.79–5.60 (m, 2H), 3.91–3.62 (m, 8H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.27–3.10 (m, 1H), 2.97–2.75 (m, 3H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.78–1.63 (m, 1H), 1.54–1.25 (m, 3H).

MS (ESI+) 515 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例27

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46–7.43 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 2H), 6.53–6.48 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.71–3.59 (m, 4H), 3.50–2.78 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 3.34–3.26 (m, 3H), 2.09–1.93 (m, 5H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.65–1.38 (m, 2H).

MS (ESI+) 499 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例28

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39–7.34 (m, 1H), 7.22–7.11 (m, 2H), 6.50–6.43 (m, 1H), 5.67–5.52 (m, 2H), 4.48–3.80 (m, 4H), 3.55–3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.30–3.10 (m, 2H), 2.85–2.11 (m, 5H), 1.69–1.41 (m, 4H).

MS (ESI+) 485 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例29

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.36 (m, 1H), 7.21–7.10 (m, 2H), 6.46–6.42 (m, 1H), 5.69 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32–3.27 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.91–2.83 (m, 2H), 2.78–2.60 (m, 2H), 1.85–1.16 (m, 4H), 1.10–1.02 (m, 1H), 0.61–0.56 (m, 2H), 0.31–0.27 (m, 2H).

MS (ESI+) 499 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (brs, 3H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.25–7.10 (m, 2H), 6.60 (brs, 1H), 6.52–6.42 (m, 1H), 5.72–5.50 (m, 2H), 3.56–3.42 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40–3.13 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.88–2.72 (m, 2H), 2.12–1.98 (m, 1H), 1.96–0.99 (m, 15H).

MS (ESI+) 541 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例31

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70–8.33 (brs, 3H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.22–7.10 (m, 2H), 6.91–6.77 (brs, 1H), 6.43–6.36 (m, 1H), 5.74 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28–3.18 (m, 2H), 2.83–2.74 (m, 2H), 2.53–2.30 (m, 2H), 2.09–1.90 (m, 3H), 1.81–1.60 (m, 6H).

MS (ESI+) 499 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 实施例32

MS (ESI+) 519 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例33

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (brs, 3H), 7.39–7.33 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 2H), 6.60–6.53 (m, 1H), 5.74–5.52 (m, 2H), 4.47–2.53 (m, 11H), 3.50–3.31 (m, 6H), 2.20–1.22 (m, 8H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例34

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.35 (m, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.50–6.45 (m, 1H), 5.78–5.52 (m, 2H), 4.27–4.15 (m, 1H), 3.98–3.14 (m, 7H), 3.53–3.49 (m, 3H), 3.35–3.33 (m, 3H), 2.94–2.82 (m, 1H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.13–1.38 (m, 8H).

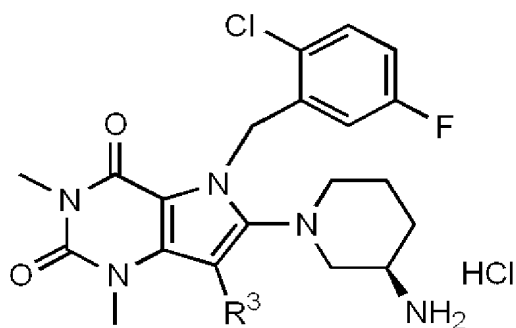
MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例35

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51–7.45 (m, 1H), 7.31–7.18 (m, 2H), 7.03 (q,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.53–6.45 (m, 1H), 5.81–5.65 (m, 2H), 4.69–4.56 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.21–2.67 (m, 5H), 2.13–1.82 (m, 3H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 5.4$  Hz, 3H), 1.66–1.22 (m, 10H).

MS (ESI+) 616 ( $M^+ + 1$ , 45%).

[0181] [化80]



実施例番号	R <sup>3</sup>	実施例番号	R <sup>3</sup>
実施例36	C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	実施例41	
実施例37	C(O)NHCH <sub>3</sub>	実施例42	
実施例38		実施例43	
実施例39		実施例44	
実施例40			

[0182] 実施例36

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.31 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 1H), 6.32–6.25 (m, 1H), 5.63–5.50 (m, 2H), 3.53–3.28 (m, 3H), 3.45–3.33 (m, 6H), 3.28–3.03 (m, 6H), 2.82–2.65 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.81–1.40 (m, 3H).

MS (ESI+) 491 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

実施例37

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (brs, 3H), 7.37–7.31 (m, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.25–6.18 (m, 1H), 5.62 (d, J= 17 Hz, 1H), 5.46 (d, J= 17 Hz, 1H), 3.58–3.40 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.38–3.20 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.82–2.72 (m, 2H)

, 2.20–1.41 (m, 4H).

MS (ESI+) 477( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例38

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (brs, 3H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.25–6.13 (m, 1H), 5.63 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.61–3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.38–3.20 (m, 2H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.83–2.73 (m, 2H), 2.23–1.62 (m, 4H), 0.93–0.83 (m, 2H), 0.74–0.58 (m, 2H).

MS (ESI+) 503 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例39

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (brs, 3H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.00–6.89 (m, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.30–6.16 (m, 1H), 5.78–5.62 (m, 1H), 5.49–5.38 (m, 1H), 3.59–3.21 (m, 5H), 3.52 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.88–2.71 (m, 2H), 2.21–1.45 (m, 4H), 1.16–1.04 (m, 1H), 0.65–0.49 (m, 2H), 0.38–0.25 (m, 2H).

MS (ESI+) 517 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (brs, 3H), 7.41–7.30 (m, 1H), 6.96–6.83 (m, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.28–6.10 (m, 1H), 5.75–5.33 (m, 2H), 4.59–4.42 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40–3.19 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.84–2.66 (m, 2H), 2.54–2.33 (m, 2H), 2.22–1.91 (m, 3H), 1.87–1.50 (m, 6H).

MS (ESI+) 517 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例41

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (brs, 3H), 7.37–7.33 (m, 1H), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.30–6.23 (m, 1H), 5.64 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.79–3.58 (m, 4H), 3.55–3.22 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.89–2.69 (m, 2H), 2.18–1.43 (m, 4H).

MS (ESI+) 521 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例42

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (brs, 3H), 7.51 (brs, 1H), 7.41–7.29 (m, 1H), 6.



95–6.83 (m, 1H), 6.21–6.11 (m, 1H), 5.67 (d, J= 17 Hz, 1H), 5.44 (d, J= 17 Hz, 1H), 4.31–3.97 (m, 2H), 3.51–3.12 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.82–2.69 (m, 2H), 2.11–1.35 (m, 4H).

MS (ESI+) 545 ( $M^+$ +1, 100%).

#### 実施例43

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49–7.44 (m, 1H), 7.08–7.00 (m, 1H), 6.29–6.24 (m, 1H), 5.64 (d, J= 17 Hz, 1H), 5.58 (d, J= 17Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.30–1.25 (m, 23H).

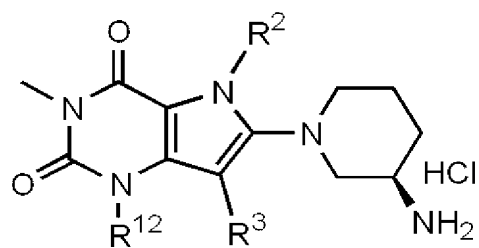
MS (ESI+) 613 ( $M^+$ +1, 100%).

#### 実施例44

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.33 (m, 1H), 6.97–6.89 (m, 1H), 6.33–6.24 (m, 1H), 5.72–5.49 (m, 2H), 4.00–3.62 (m, 8H), 3.50–3.34 (m, 6H), 3.45–2.62 (m, 5H), 2.19–1.49 (m, 4H).

MS (ESI+) 533 ( $M^+$ +1, 100%).

[0183] [化81]



実施例番号	R <sup>12</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
実施例45	CH <sub>3</sub>		
実施例46	CH <sub>3</sub>		
実施例47	CH <sub>3</sub>		
実施例48	CH <sub>3</sub>		
実施例49	CH <sub>3</sub>		
実施例50	CH <sub>3</sub>		
実施例51	CH <sub>3</sub>		
実施例52	CH <sub>3</sub>		

## [0184] 実施例45

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.04 (brs, 3H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.5

Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24–3.19 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94–2.73 (m, 4H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.46–1.23 (m, 3H), 0.74–0.68 (m, 2H), 0.58–0.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 476 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例46

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.96 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.99 (brs, 3H), 7.90–7.87 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26–3.19 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.92–2.83 (m, 3H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.03–1.87 (m, 3H), 1.74–1.62 (m, 3H), 1.42–1.23 (m, 3H).

MS (ESI+) 490 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例47

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.76–7.73 (m, 1H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 1H), 6.76–6.72 (m, 1H), 5.81 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.60–3.53 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.14–3.11 (m, 1H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 2H), 1.99–1.84 (m, 1H), 1.78–1.59 (m, 1H), 1.51–1.13 (m, 2H).

MS (ESI+) 494 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例48

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.16–5.01 (m, 2H), 3.47–3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.12–3.03 (m, 2H), 2.94–2.87 (m, 1H), 2.17–1.77 (m, 3H), 1.77–1.73 (m, 3H), 1.64–1.50 (m, 1H), 0.87–0.79 (m, 2H), 0.64–0.58 (m, 2H).

MS (ESI+) 413 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例49

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.15–5.02 (m, 2H), 3.60–3.52 (m, 4H), 3.48–3.06 (m, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.96–1.78 (m, 3H), 1.76–1.73 (m, 3H), 1.66–1.55 (m, 1H).

MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80–7.75 (m, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 6.83–6.78 (m, 1H), 5.87 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 4.21–4.07 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.25–2.76 (m, 5H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.78–1.35 (m, 3H).

MS (ESI+) 518 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例51

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.90–7.86 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 6.59–6.55 (m, 1H), 5.84 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.65–3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.14–2.76 (m, 5H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.61–1.38 (m, 2H).

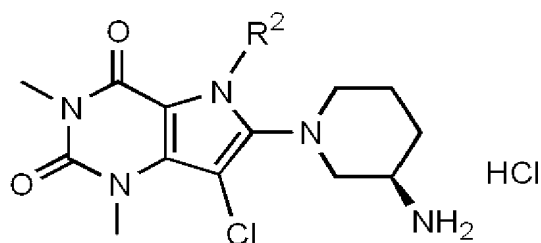
MS (ESI+) 512 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例52

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.92–7.85 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 6.60–6.53 (m, 1H), 5.87 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 4.23–4.10 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40–2.82 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.71–1.37 (m, 3H).

MS (ESI+) 536 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0185] [化82]



実施例番号	R <sup>2</sup>
実施例53	
実施例54	

[0186] 実施例53

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (bs, 3H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.32–7.21 (m, 2H), 6.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36–3.16 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.96–2.72 (m, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.62–1.60 (m, 1H), 1.25–1.22 (m, 2H).

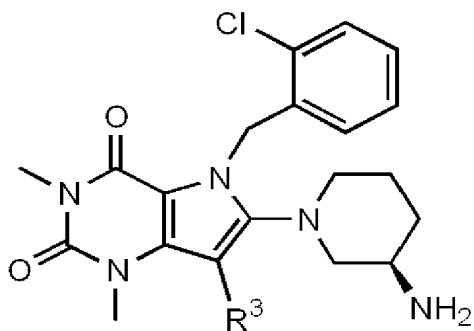
MS (ESI+) 436 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

実施例54

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (bs, 3H), 7.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78–6.76 (m, 1H), 5.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22–3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01–2.95 (m, 2H), 2.68–2.66 (m, 1H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.63–1.61 (m, 1H), 1.41–1.32 (m, 2H).

MS (ESI+) 427 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

[0187] [化83]



実施例番号	R <sup>3</sup>	塩
実施例55	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl
実施例56	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	HCl
実施例57	Br	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例58	F	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例59	CH <sub>3</sub>	HCl
実施例60	CHO	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例61	CH <sub>3</sub> C(O)	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例62	OMe	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H

## [0188] 実施例55

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01–9.87 (m, 1H), 8.35–8.17 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32–7.18 (m, 2H), 6.34–6.21 (m, 1H), 5.65–5.56 (m, 2H), 4.42–4.26 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55–3.36 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.91–2.60 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.01–1.49 (m, 4H).

MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 56%).

## 実施例56

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (brs, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31–7.22 (m, 2H), 6.31–6.28 (m, 1H), 5.63–5.53 (m, 2H), 4.55–4.51 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.08–3.05 (m, 1H), 2.79–2.75 (m, 3H), 1.94–1.91 (m, 1H), 1.56–1.35 (m, 3H).

MS (ESI+) 446 ( $M^+ + 1$ , 10%).

#### 実施例57

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.25 (brs, 3H), 7.44–7.36 (m, 1H), 7.18–7.04 (m, 2H), 6.44–6.39 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46–3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.22–3.04 (m, 3H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.12–1.94 (m, 1H), 1.68–1.42 (m, 3H).

MS (ESI+) 482 ( $M^+ + 1$ , 48%).

#### 実施例58

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.37 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.51–6.48 (m, 1H), 5.79 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46–3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.14–3.09 (m, 1H), 2.87–2.85 (m, 2H), 1.86–1.62 (m, 4H).

MS (ESI+) 420 ( $M^+ + 1$ , 61%).

#### 実施例59

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.07 (brs, 3H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 2H), 6.30–6.28 (m, 1H), 5.58 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.07–3.04 (m, 2H), 2.91–2.65 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.93–1.90 (m, 1H), 1.57–1.54 (m, 1H), 1.25–1.15 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例60

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.12 (s, 1H), 7.51 (brs, 3H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.24–7.11 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.73–5.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.23–3.20 (m, 1H), 3.03–2.78 (m, 3H), 1.90–1.55 (m, 4H).

MS (ESI+) 430 ( $M^+ + 1$ , 85%).

#### 実施例61

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (brs, 3H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.20–3.17 (m, 2H), 3.06–2.94 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.15–1.85 (m, 2H), 1.65–1.54 (m, 2H).

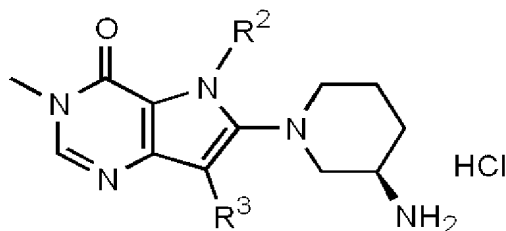
MS (ESI+) 444 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 実施例62

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.36 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 4H), 6.96–6.89 (m, 2H), 6.52–6.49 (m, 1H), 6.66–5.52 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19–3.15 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.04–2.46 (m, 4H), 1.80–1.40 (m, 4H).

MS (ESI+) 508 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0189] [化84]



実施例番号	$R^2$	$R^3$
実施例63		CN
実施例64		H
実施例65		$\text{C(O)N(CH}_3)_2$
実施例66		

[0190] 実施例63

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.31 (brs, 3H), 7.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.33–7.21 (m, 2H), 6.49 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.56 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.56–3.54 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.26–3.19 (m, 1H), 3.08–2.87 (m, 3H), 1.96–1.93 (m, 1H), 1.75–1.72 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 397 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 実施例64

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.21 (brs, 3H), 7.58–7.53 (m, 1H),



7.20–7.13 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.05–6.01 (m, 1H), 5.60 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31–3.16 (m, 2H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.73–2.67 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 2H), 1.55–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 390 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例65

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28 (brs, 4H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.19–7.12 (m, 1H), 6.14–6.09 (m, 1H), 5.60 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23–3.21 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96–2.94 (m, 2H), 2.79–2.76 (m, 2H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.35–1.30 (m, 2H).

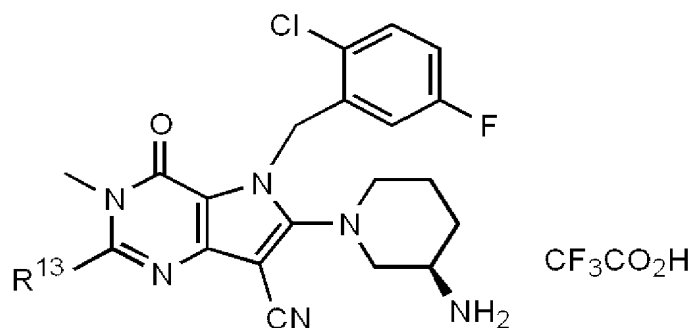
MS (ESI+) 461 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例66

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.19 (brs, 3H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 1H), 6.19–6.15 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.69–3.55 (m, 6H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.22–3.17 (m, 1H), 3.00–2.96 (m, 2H), 2.81–2.79 (m, 2H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.35–1.33 (m, 2H).

MS (ESI+) 503 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0191] [化85]



実施例番号	$R^{13}$
実施例67	$\text{SO}_2\text{Me}$
実施例68	$\text{C(O)NH}_2$
実施例69	CN

## [0192] 実施例67

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.02 (brs, 3H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 1H), 6.65–6.61 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.53–3.50 (m, 1H), 3.27–3.17 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.96–2.93 (m, 1H), 1.97–1.95 (m, 1H), 1.78–1.75 (m, 1H), 1.49–1.45 (m, 2H).

MS (ESI+) 493 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例68

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (brs, 3H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.48–6.44 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.54–3.51 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27–3.21 (m, 2H), 3.11–3.07 (m, 1H), 2.97–2.94 (m, 1H), 1.97–1.95 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.51–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 458 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例69

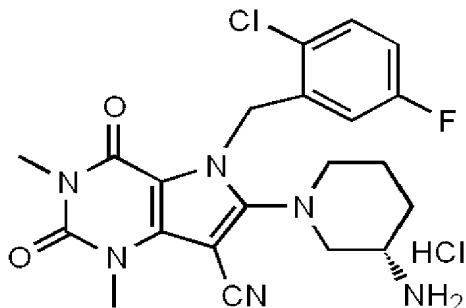
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.03 (brs, 3H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 6.54–6.50 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.55–3.53 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 2H), 3.12–3.08 (m, 1H), 2.95–2.93 (m, 1H), 1.96–1.94 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.49–1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 440 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## [0193] 実施例70

6-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル 塩酸塩

## [0194] [化86]

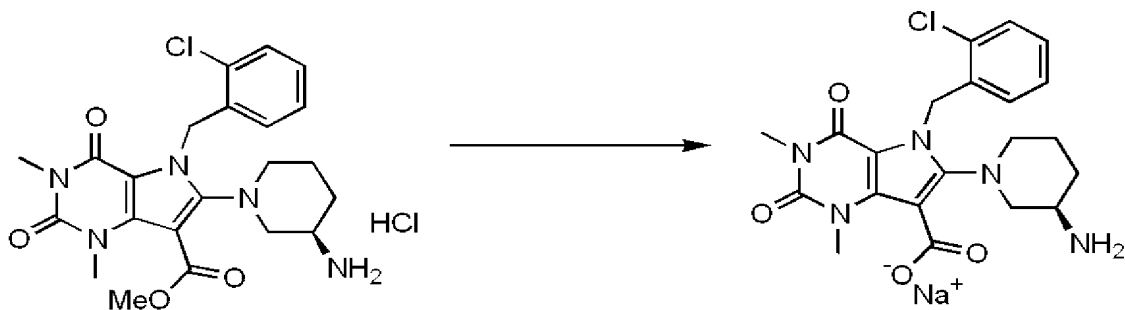


MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0195] 実施例71

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 ナトリウム塩

[0196] [化87]



メチル 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート 塩酸塩 (53 mg)に1N水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)、エタノール(1 ml)、テトラヒドロフラン(1 ml)を加えて80℃で3時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、水を加えて酢酸エチルで洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧下濃縮することで表題の化合物(41 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.41–7.38 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 6.42–6.38 (m, 1H), 5.67 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 17$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.20–3.13 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.93–2.85 (m, 1H), 2.83–2.75 (m, 1H), 2.64–2.54 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.64–1.52 (m, 1H), 1.40–1.25 (m, 2H).

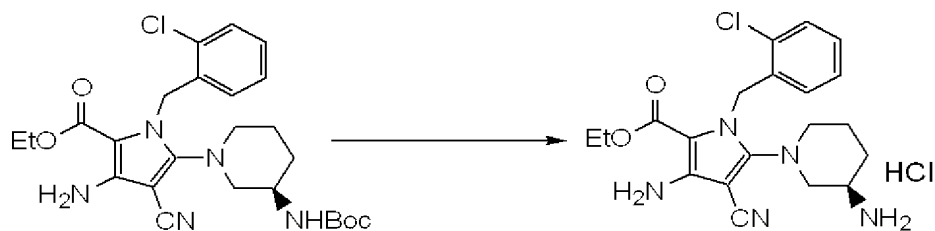
MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0197] 実施例1記載の方法に準じ、対応する化合物から実施例72の化合物を合成した。

[0198] 実施例72

エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート 塩酸塩

[0199] [化88]

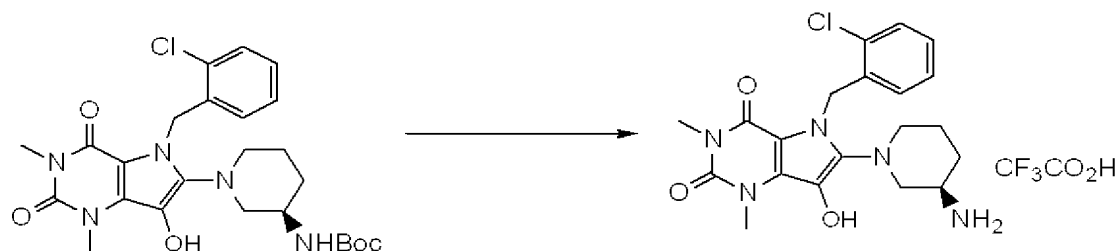


MS (ESI+) 402 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0200] 実施例73

6-[(3R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロベンジル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン トリフルオロ酢酸塩

[0201] [化89]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(54 mg)のクロロホルム(1 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.5 ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮することで表題の化合物(45 mg)を得た。

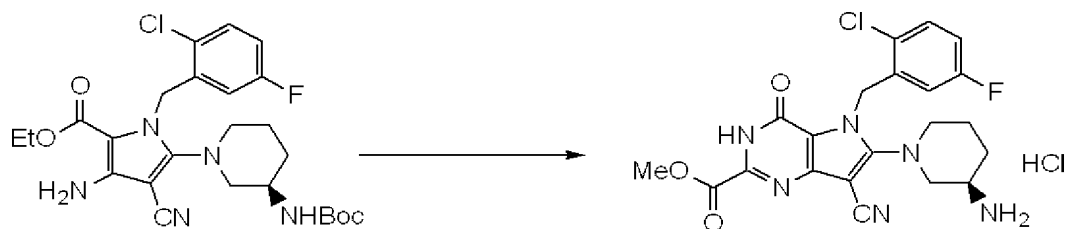
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.27 (s, 1H), 7.90 (brs, 3H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 6.29–6.26 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.18–3.08 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.98–2.72 (m, 3H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.66–1.64 (m, 1H), 1.33–1.31 (m, 2H).

MS (ESI+) 418 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0202] 実施例74

メチル 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

[0203] [化90]



エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(104 mg)の塩酸-メタノール試薬10(4 ml)溶液に、シアノギ酸メチル(170  $\mu$ l)を加えて封管中90℃で15時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて析出した固体をろ過で除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え析出した固体をろ取することで表題の粗生成化合物(107 mg)を得た。

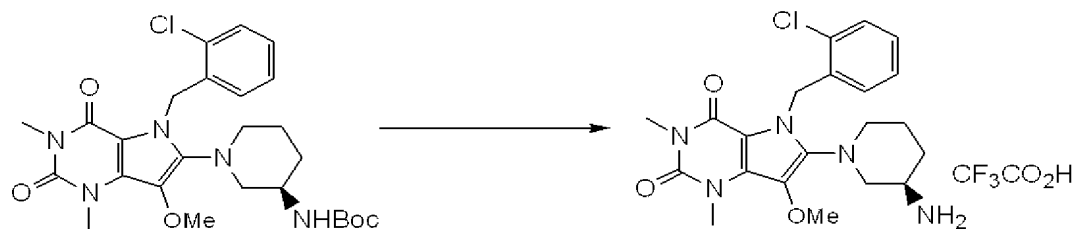
MS (ESI+) 459 ( $M^+ + 1$ , 13%).

[0204] 実施例1記載の方法に準じ、対応する化合物から実施例75～76の化合物を合成した。

[0205] 実施例75

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-yl]-5-(2-クロロベンジル)-7-メトキシ-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン トリフルオロ酢酸塩

[0206] [化91]



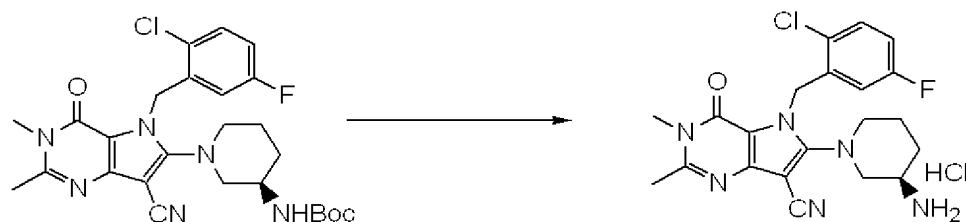
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.40–7.37 (m, 1H), 7.22–7.12 (m, 2H), 6.39–6.36 (m, 1H), 5.84 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.42–3.33 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.13–3.10 (m, 1H), 2.96–2.88 (m, 2H), 1.87–1.64 (m, 4H).

MS (ESI+) 432 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例76

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル

[0207] [化92]



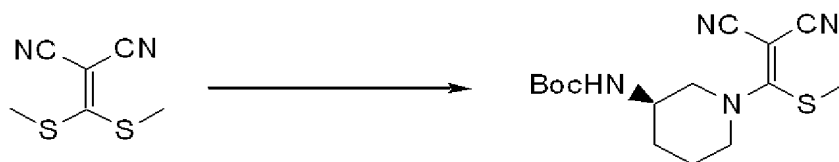
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.27 (brs, 3H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.39–6.34 (m, 1H), 5.54 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.47–3.44 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25–3.15 (m, 2H), 3.05–3.01 (m, 1H), 2.94–2.87 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.94–1.92 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 2H).

MS (ESI+) 429 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0208] 参考例1

tert-ブチル[(3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0209] [化93]



[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(10 g)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(11.8 g)のエタノール(350 ml)溶液を80℃で3時間攪拌し、反応溶液を25℃に冷却した後、減圧濃縮することで、表題の化合物(19 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

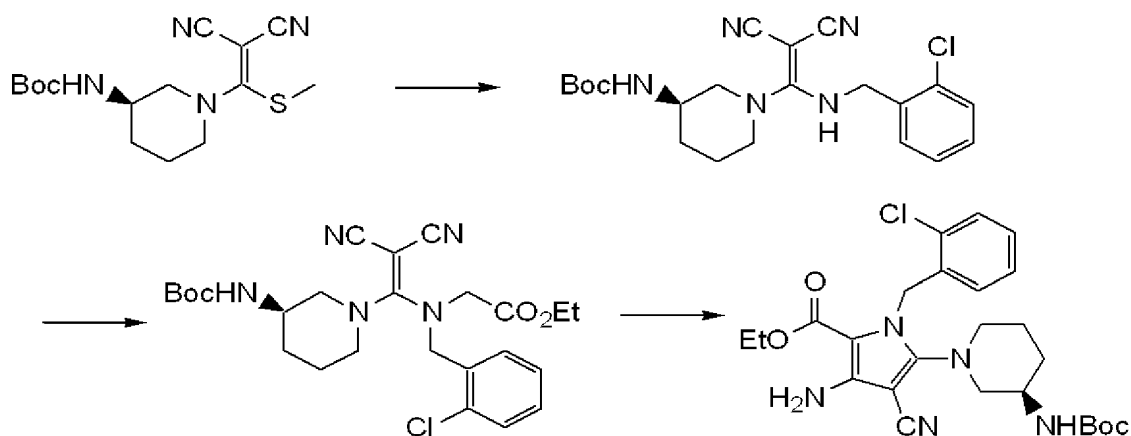
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.60–4.48 (m, 1H), 4.18–4.03 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.77–3.61 (m, 1H), 3.59–3.35 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.68–1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 323 ( $M^+ + 1$ , 40%).

[0210] 参考例2

エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

[0211] [化94]



tert-ブチル[(3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(15 g)のイソプロパノール(28 ml)溶液に、2-クロロベンジルアミン(1.7 ml)を加えて加熱還流した。5時間後、2-クロロベンジルアミン(2.8 ml)を加えてさらに10時間加熱還流した。反応溶液を25℃に冷却後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 5/1~1/1)により粗精製した。得られた反応混合物(9.82 g)をアセトン(90 ml)に溶かし、炭酸カリウム(6.2 g)、ブromo酢酸エチル(1.5 ml)を加えて60℃で3時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣(7.53 g)をテトラヒドロフラン(150 ml)に溶かし、0℃に冷却後、水素化ナトリウム(60%、780 mg)を加え、徐々に25℃に昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 2/1~1/1)により精製することで、表題の化合物(2.7 g)を白色アモルファスとして得た。

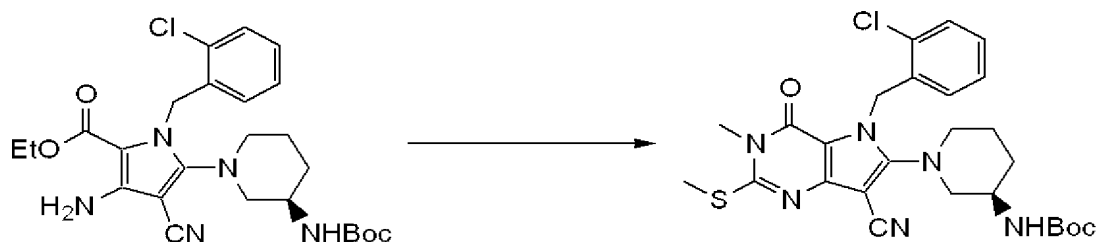
MS (ESI+) 502 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0212] 参考例3

tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルチオ)-4-オ

キソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0213] [化95]



窒素雰囲気下、エチル3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート (260 mg)のピリジン溶液(2.5 ml)にメチルイソチオシアネート(71  $\mu$ l)、炭酸カリウム(143 mg)を加えて、130℃で3時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却した後減圧濃縮し、トルエン(5 ml)を加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返した。得られた残渣にアセトン(2.5 ml)を加えて0℃に冷却し、ヨウ化メチル(65  $\mu$ l)を滴下して25℃に昇温して4時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製して、表題の化合物(250 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.36 (m, 1H), 7.23–7.08 (m, 2H), 6.49–6.40 (m, 1H), 5.71 (d,  $J$ = 17.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$ = 17.0 Hz, 1H), 3.80–3.69 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.04–2.91 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.74–1.50 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

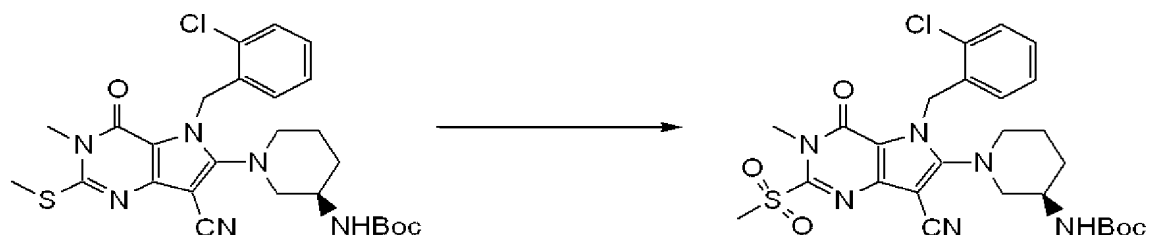
MS (ESI+) 543 ( $\text{M}^+$ +1, 100%).

[0214] 参考例4

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0215] [化96]





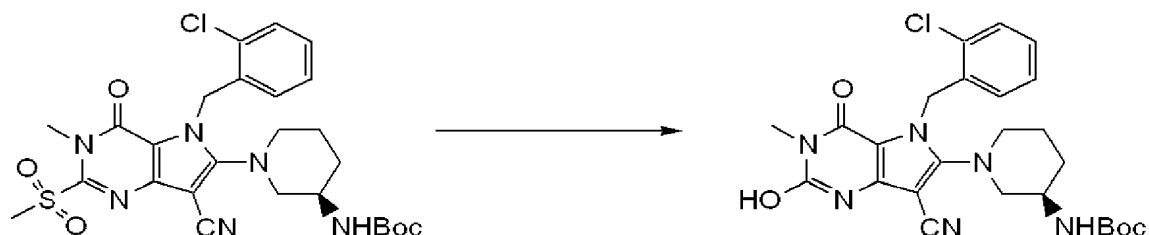
tert-ブチル((3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルチオ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート(230 mg)のメタノール(2 ml)、酢酸(0.7 ml)、水(0.25 ml)混合溶液にタングステン酸ナトリウム・2水和物(139 mg)を加えて50℃に昇温し、30%過酸化水素水(0.29 ml)を滴下後、60℃で4時間攪拌した。放冷後、生じた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、減圧乾燥することで表題の化合物(230 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 575 ( $M^+ + 1$ , 46%).

[0216] 参考例5

tert-ブチル((3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-2-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート

[0217] [化97]



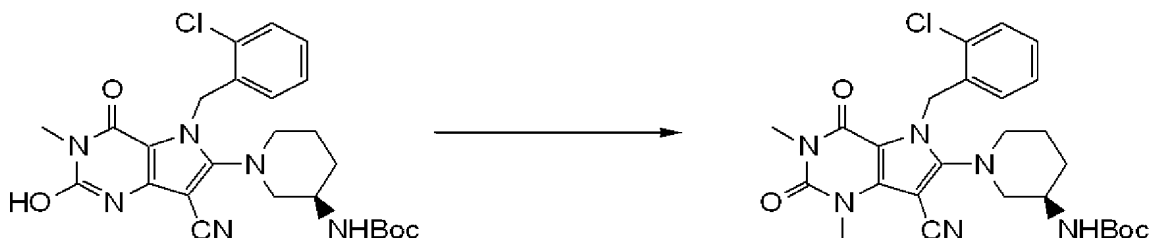
tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(100 mg)のエタノール(1 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(1 ml)を加えて、80℃で5時間攪拌した。放冷後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(81 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 513 ( $M^+ + 1$ , 40%).

## [0218] 参考例6

tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

## [0219] [化98]



tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-2-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(1.3 g)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム(700 mg)、ヨウ化メチル(0.34 ml)を加えて25℃で4時間攪拌した。反応後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(1.1 g)を白色固体として得た。

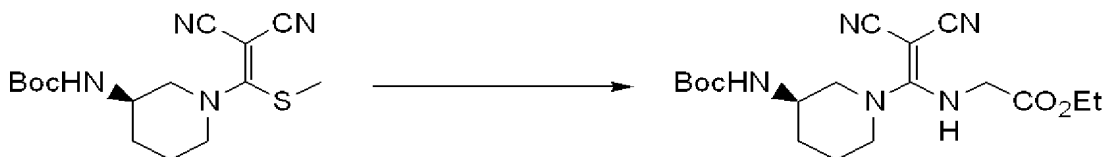
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.38 (m, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.56–6.48 (m, 1H), 5.69 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.50–3.41 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.01–2.84 (m, 3H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.69–1.45 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 527 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## [0220] 参考例7

N-(1-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2,2-ジシアノビニル)グリシン エチルエステル

## [0221] [化99]



tert-ブチル[(3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(1.3 g)のエタノール(30 ml)溶液に、グリシンメチルエステル塩酸塩(3.3 g)、トリエチルアミン(3.7 ml)を加えて加熱還流した。4時間後、トリエチルアミン(1.5 ml)を加えてさらに7時間加熱還流した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 3/1~1/1)により精製することで、表題の化合物(360 mg)を白色アモルファスとして得た。

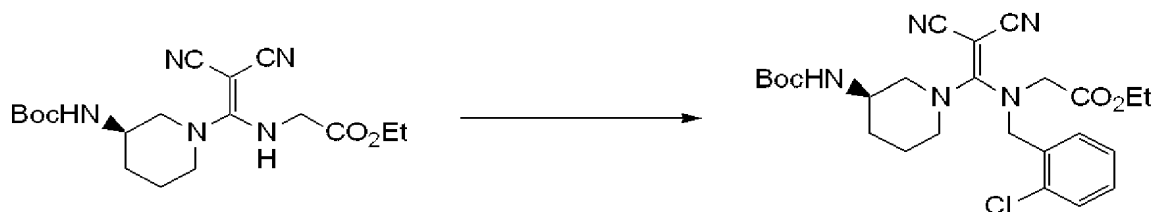
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.76 (brs, 1H), 4.58 (brd, 1H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.15 (dd,  $J = 1.0, 5.2$  Hz, 2H), 3.84–3.79 (m, 1H), 3.69–3.58 (m, 2H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.89–1.79 (m, 1H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 378 ( $M^+ + 1$ , 10%).

[0222] 参考例8

N-(1-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2,2-ジシアノビニル)-N-(2-クロロベンジル)グリシン エチルエステル

[0223] [化100]



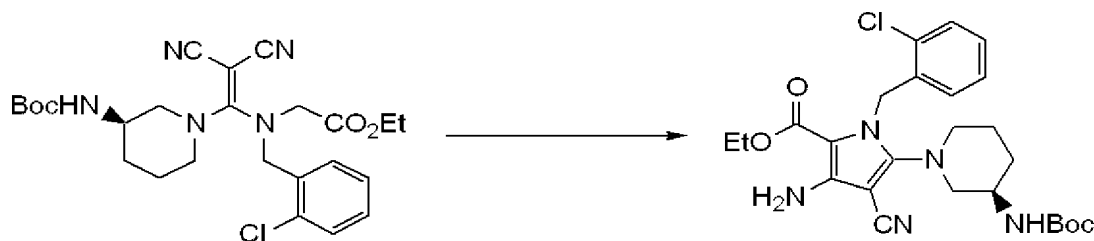
N-(1-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2,2-ジシアノビニル)グリシン エチルエステル(300 mg)、2-クロロベンジルブロミド(0.15 ml)、炭酸カリウム(330 mg)のアセトン(4 ml)溶液を25℃で24時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 5/1~1/1)で精製することにより表題の化合物(340 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 502 ( $M^+ + 1$ , 25%).

[0224] 参考例9

エチル 3-アミノ-5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

[0225] [化101]



N-(1-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-2,2-ジシアノビニル)-N-(2-クロロベンジル)グリシン エチルエステル(320 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(33 mg)を加え、25℃に昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1～1/1)で精製することにより表題の化合物(300 mg)を得た。

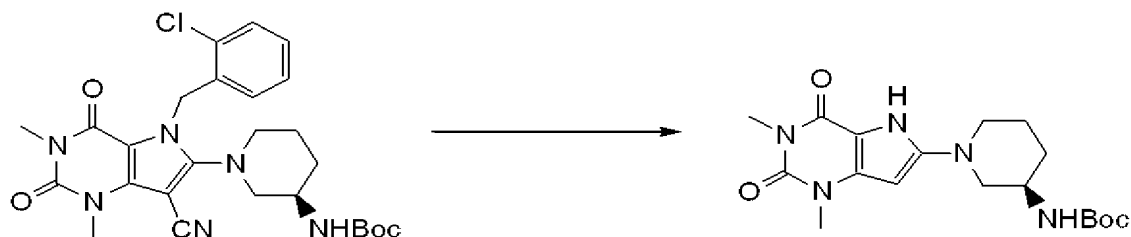
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.35 (m, 1H), 7.21–7.09 (m, 2H), 6.57–6.49 (m, 1H), 5.47–5.30 (m, 2H), 4.07 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.00–2.82 (m, 3H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.72–1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 502 ( $M^+ + 1$ , 29%).

[0226] 参考例10

tert-ブチル [(3R)-1-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0227] [化102]



氷冷下、tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(300 mg)に水(2 ml)、濃硫酸(4 ml)を加えて、140℃で攪拌した。3時間後、0℃に冷却し、5N炭酸カリウム水溶液を滴下して溶液をpH8以上に調節した。溶液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣にジ-tert-ブチルジカーボネート(372 mg)、1,4-ジオキサン(5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)を加えて、室温で8時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えてろ過し、ヘキサンで洗浄することで、表題の化合物(200 mg)を淡黄色固体として得た。

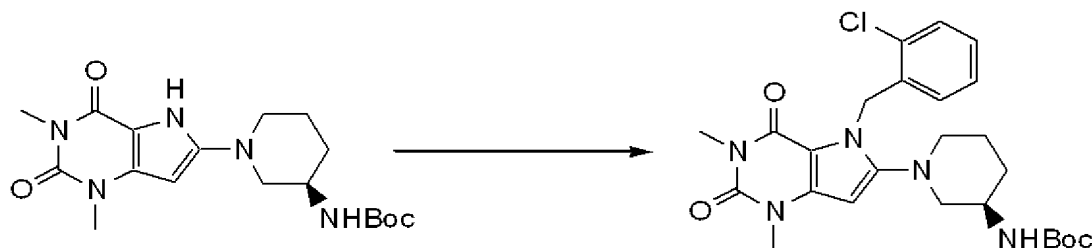
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.07 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.71–3.53 (m, 2H), 3.47–3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 2H), 1.57–1.28 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 378 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0228] 参考例11

tert-ブチル [(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0229] [化103]



tert-ブチル [(3R)-1-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(60 mg)、2-クロロベンジルブロミド(32  $\mu$ l)、炭酸カリウム(44 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製し、表題の化合物(10 mg)を白色アモルファスとして得た。

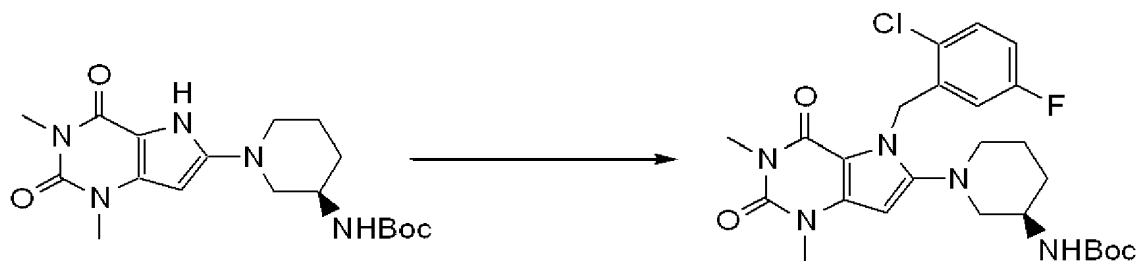
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.36 (m, 1H), 7.18–7.07 (m, 2H), 6.51–6.42 (m, 1H), 5.67 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.12–3.03 (m, 1H), 2.82–2.62 (m, 3H), 1.80–1.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 502 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

[0230] 参考例12

tert-ブチル {1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0231] [化104]



参考例13と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

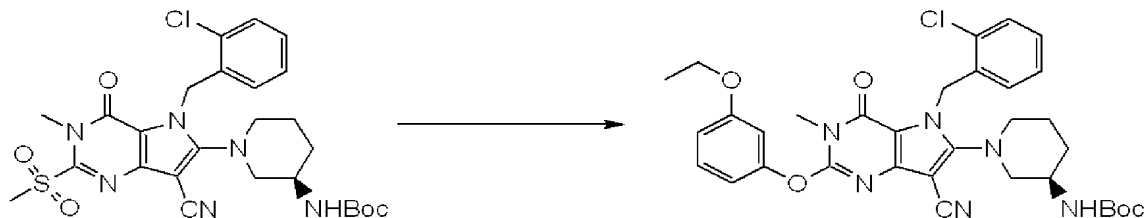
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (m, 1H), 6.92–6.83 (m, 1H), 6.22–6.13 (m, 1H), 5.62 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.52 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.85–3.72 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.14–3.03 (m, 1H), 2.83–2.64 (m, 3H), 1.79–1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 520 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

[0232] 参考例13

tert-ブチル{(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-2-(3-エトキシフェノキシ)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0233] [化105]



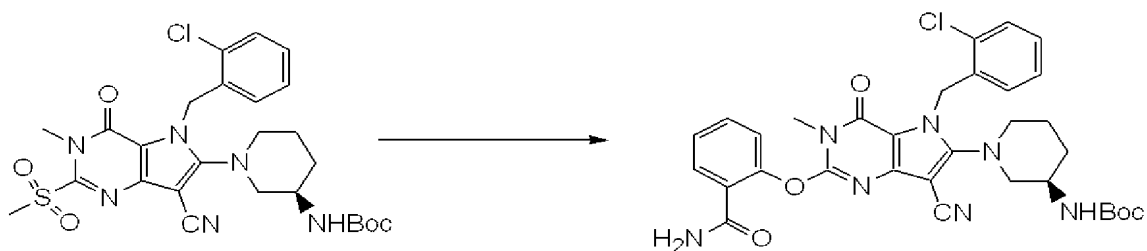
tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(110 mg)、3-エトキシフェノール (31  $\mu$ l)、炭酸カリウム(39 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液を50°Cで1時間攪拌した。放冷後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)により精製することで表題の化合物(86 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 633 ( $M^+$ +1, 100%).

[0234] 参考例14

tert-ブチル {(3R)-1-[2-[2-(アミノカルボニル)フェノキシ]-5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0235] [化106]



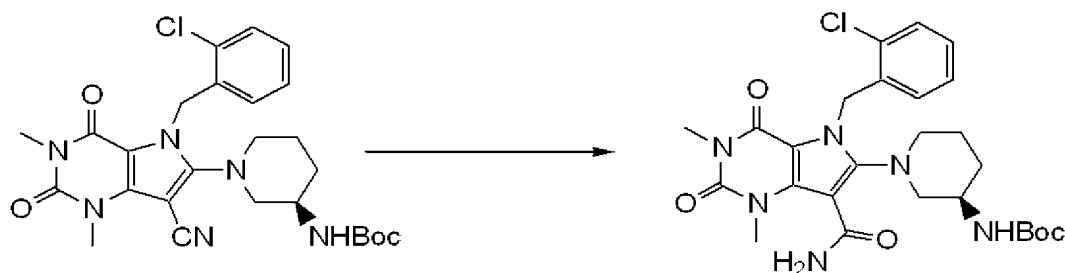
参考例1と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 632 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0236] 参考例15

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0237] [化107]



ジメチルスルホキシド(250 ml), 水(25 ml)の混合溶液にtert-ブチル{(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(17.9 g)と炭酸カリウム(4.7 g)を加え、水浴中で過酸化水素水(30-35%水溶液、17 ml)を滴下し、25℃で15時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮することで表題の化合物(15.6 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

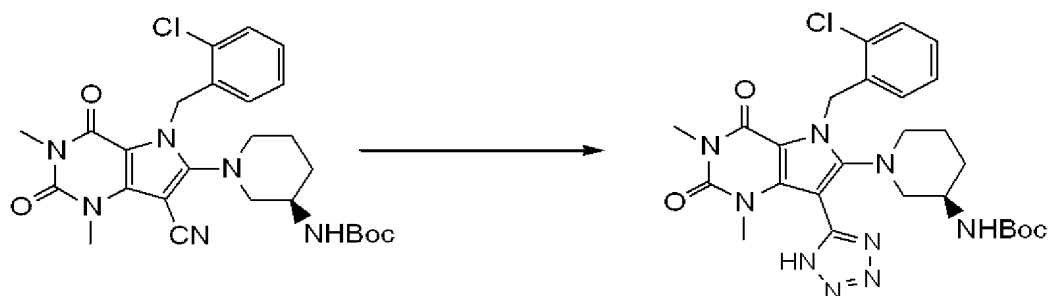
MS (ESI+) 545 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0238] 参考例16

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-7-(1H-テトラゾル-5-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0239] [化108]





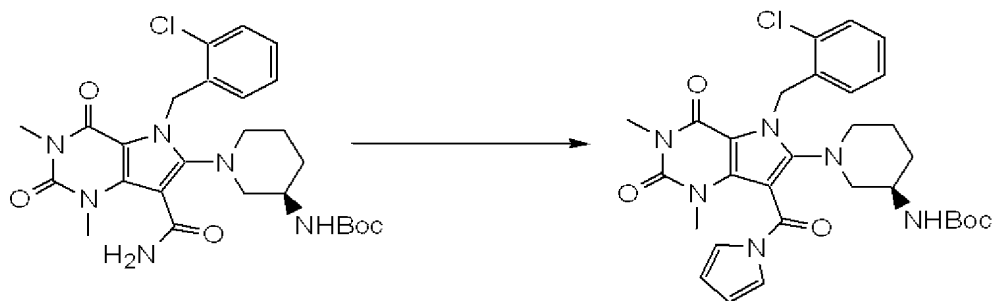
tert-ブチル((3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-シアノ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート (250 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)溶液にナトリウムアジド(154 mg)と塩化アンモニウム(125 mg)を加えて150℃で8時間攪拌した。ナトリウムアジド(154 mg)と塩化アンモニウム(125 mg)を追加してさらに6時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、10%硫酸水素カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣を、HPLCを用いて精製することで表題の化合物(23 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 570 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0240] 参考例17

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-7-(1H-ピロロ-1-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0241] [化109]



tert-ブチル {(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(12.6 g)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(150 ml)を25℃で攪拌し、塩化

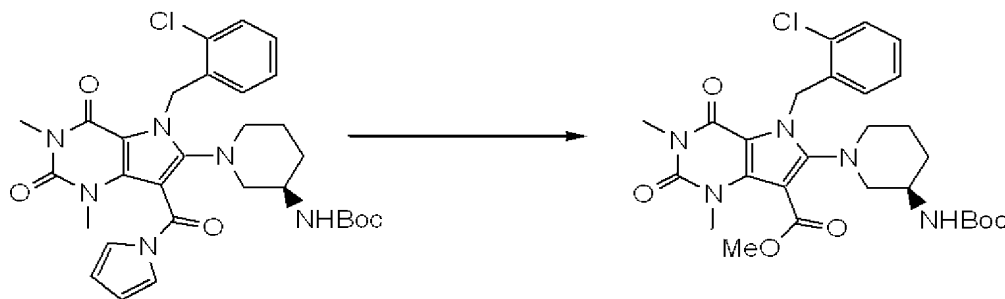
チオニル(1.7 ml)を滴下した後、40℃で6時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することで表題の化合物(15.9 g)を黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 595 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0242] 参考例18

メチル 6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0243] [化110]



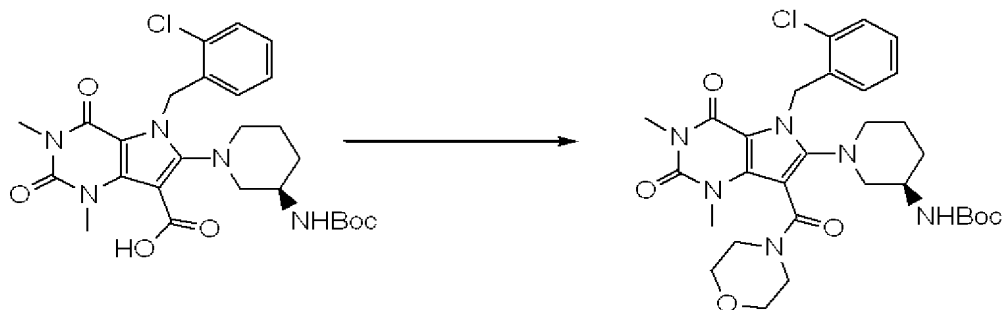
tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-7-(1H-ピロロ-1-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(410 mg)のメタノール(5 ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.2 ml)を加えて60℃で2時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮することで表題の化合物(380 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 560 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0244] 参考例19

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-7-(モルホリン-4-イルカルボニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0245] [化111]



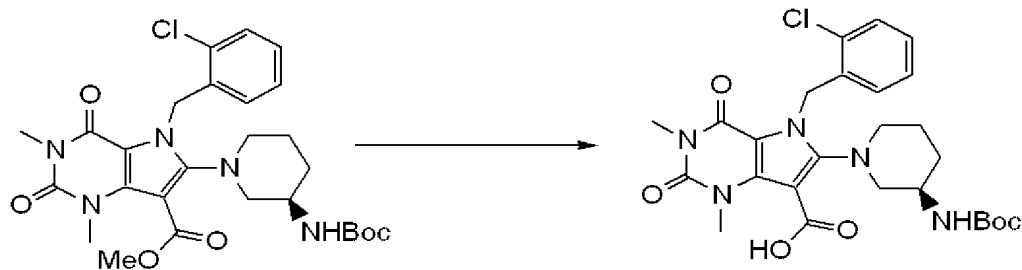
6-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(140 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(117 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(147 mg)、トリエチルアミン(0.21 ml)、モルホリン(63  $\mu$ l)を加えて25℃で20時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することで表題の化合物(106 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 615 ( $M^+$ +1, 100%).

[0246] 参考例20

6-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸

[0247] [化112]



メチル 6-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロ

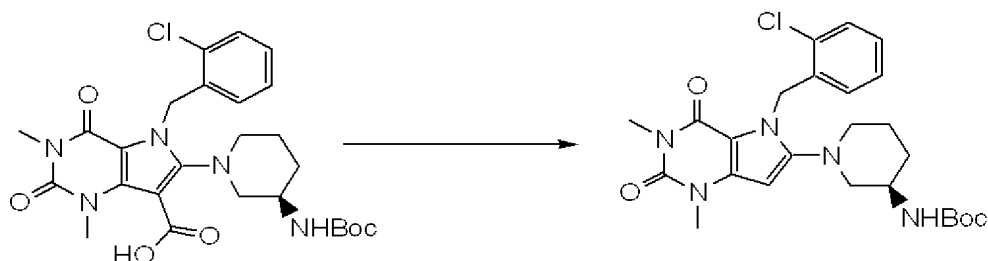
ベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(2.08 g)の1,4-ジオキサン(10 ml)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加えて80℃で5時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮することで表題の化合物(1.95 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 546 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0248] 参考例21

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0249] [化113]



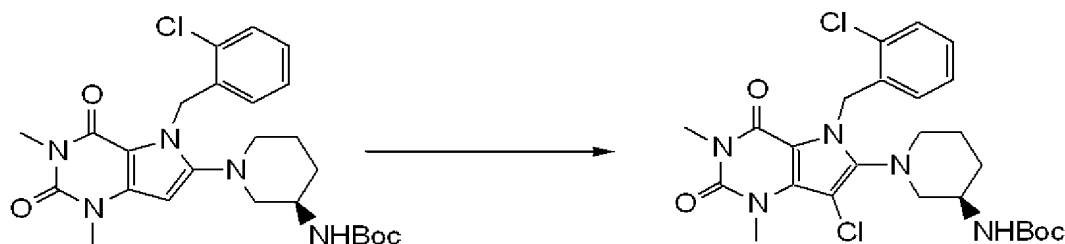
6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(350 mg)をアセトニトリル(5 ml)に溶解し、80℃で1時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することで表題の化合物(270 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 402 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0250] 参考例22

tert-ブチル {(3R)-1-[7-クロロ-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0251] [化114]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(1.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液にN-クロロスクシンイミド(294 mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性をpH2とし、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで表題の化合物(917 mg)を得た。

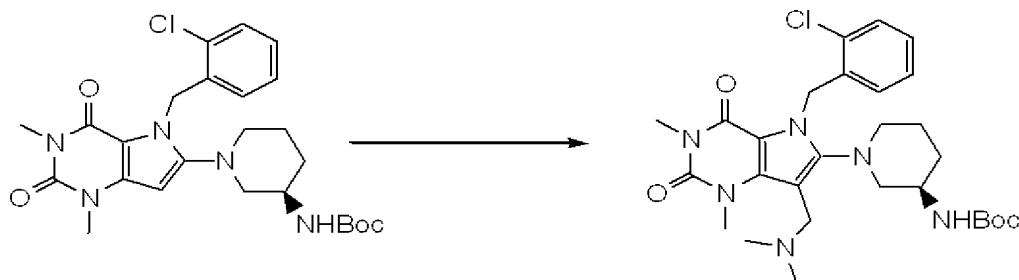
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.38 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.78–5.70 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12–2.80 (m, 4H), 1.64–1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 536 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### [0252] 参考例23

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

#### [0253] [化115]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(1.00 g) のエタノール(10 ml)及び酢酸(5 ml)溶液にパラホルムアルデヒド(600 mg)、50%ジメチルアミン水溶液(1.80 g)を加えて80℃で加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却しトルエン(30 ml)を加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返した。得られた残渣に10%硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性を加えて、クロロホルム(100 ml)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製することで表題の化合物(913 mg)を得た。

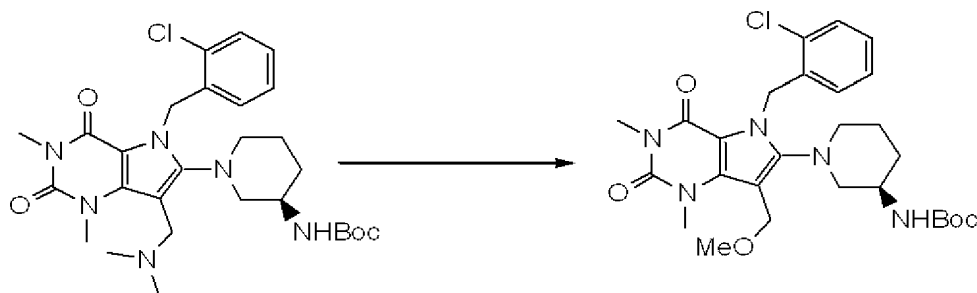
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.18–7.07 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.71–5.58 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.46–3.12 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.89–2.64 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.79–1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 559 ( $\text{M}^+ + 1$ , 43%).

[0254] 参考例24

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0255] [化116]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(112 mg) のアセトン(5 ml)溶液にヨウ化メチル(25  $\mu$ l)を加えて封管中室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣のメタノール(2 ml)溶液に28%メタノールメキシド(2 ml)加えて60℃で4時間加熱撹拌した。メタノールを減圧留去し、硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性をpH2とし、酢酸エチル(100 ml

)で抽出した。有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/5)により精製することで表題の化合物(26 mg)を得た。

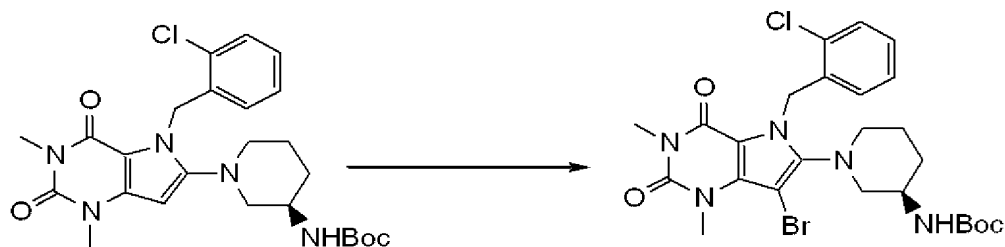
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.18–7.07 (m, 2H), 6.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.71–5.60 (m, 2H), 4.67–4.64 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71–3.69 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.82–2.78 (m, 3H), 1.80–1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 546 ( $\text{M}^+ + 1$ , 36%).

[0256] 参考例25

tert-ブチル {(3R)-1-[7-ブromo-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0257] [化117]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(1.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(392 mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性をpH 2とし、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで表題の化合物(1.143 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.40 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.97–4.95 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67–3.59 (m, 1H),

3.36 (s, 3H), 3.23–2.82 (m, 3H), 2.54–2.52 (m, 1H), 1.91–1.89 (m, 1H), 1.71–1.51 (m, 3H), 1.43 (sm, 9H).

MS (ESI+) 582 ( $M^+ + 1$ , 52%).

[0258] 参考例26

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-フルオロ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0259] [化118]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(1.00 g) のアセトニトリル(10 ml)溶液にフッ化キセノン(56 mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加えて、アセトニトリルを減圧留去し、クロロホルム(50 ml)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(8 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.37 (m, 1H), 7.20–7.11 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.73–4.69 (m, 1H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.78–2.76 (m, 3H), 1.69–1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

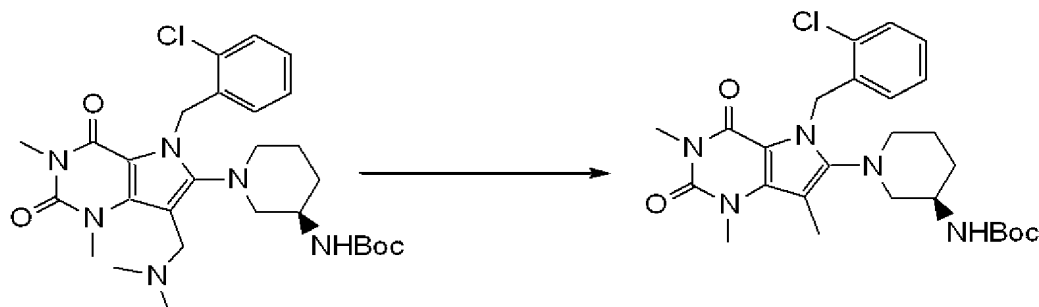
MS (ESI+) 520 ( $M^+ + 1$ , 17%).

[0260] 参考例27

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3,7-トリメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



[0261] [化119]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(168 mg) のアセトン(4 ml) 溶液にヨウ化メチル(38  $\mu$  l)を加えて封管中室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)加えて60℃で3時間加熱撹拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、水を加えてクロロホルム(50 ml)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。次にトリエチルシラン(144  $\mu$  l) 及びメタンスルホン酸(60  $\mu$  l) のジクロロメタン(10 ml) 溶液を氷冷しに得られた残渣のジクロロメタン(6 ml) 溶液を滴下して0℃で1時間撹拌した。10%炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルム(50 ml)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(101 mg)を得た。

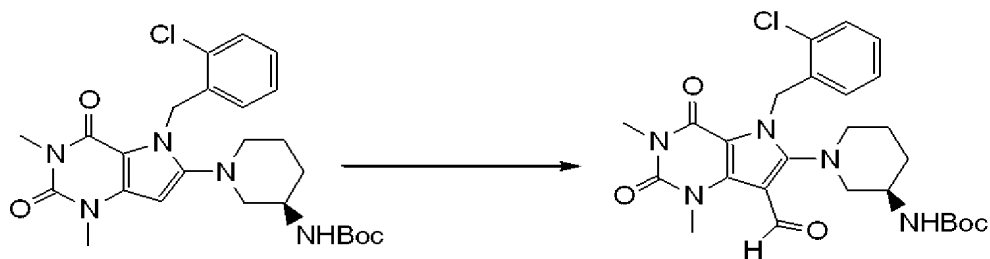
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.17–7.07 (m, 2H), 6.35 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.93–4.91 (m, 1H), 4.93–4.91 (m, 1H), 3.75–3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31–3.29 (m, 1H), 2.90–2.63 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.63–1.46 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 516 ( $\text{M}^+ + 1$ , 61%).

[0262] 参考例28

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ホルミル-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0263] [化120]



N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液にオキシ塩化リン( $551 \mu\text{l}$ )を室温で加えて5分間で攪拌した。反応溶液にtert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(502 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(290 mg)を得た。

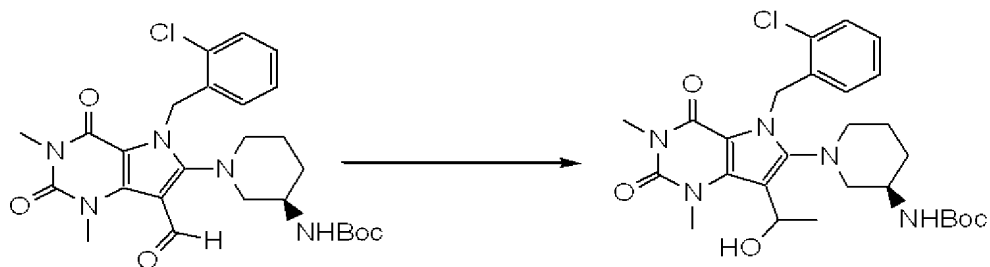
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.10 (s, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.23–7.12 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.61–4.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66–3.64 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37–3.31 (m, 1H), 2.90–2.85 (m, 3H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.59–1.55 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ( $\text{M}^+ + 1$ , 39%).

[0264] 参考例29

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0265] [化121]



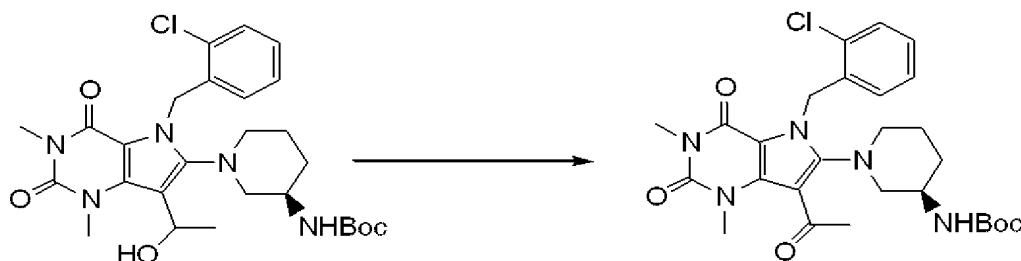
tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ホルミル-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(132 mg) のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液を0℃に冷却して臭化メチルマグネシウム(417  $\mu$ l)を加えて0℃で2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クロロホルム(50 ml)で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の粗生成化合物(167 mg)を得た。

MS (ESI+) 546 ( $M^+ + 1$ , 46%).

[0266] 参考例30

tert-ブチル {(3R)-1-[7-アセチル-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0267] [化122]



粗生成のtert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(167 mg) のジクロロメタン(5 ml)溶液に二酸化マンガン(0.66 g)を加えて室温で終夜攪拌した。さらに反応溶液を45℃に昇温して3時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(33 mg)を得た。

MS (ESI+) 546 ( $M^+ + 1$ , 46%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.38 (m, 1H), 7.22–7.11 (m, 2H), 6.43–6.40 (m, 1H), 5.77–5.60 (m, 2H), 5.54–5.51 (m, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34–3.32 (m, 1H), 2.79–2.65 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.6

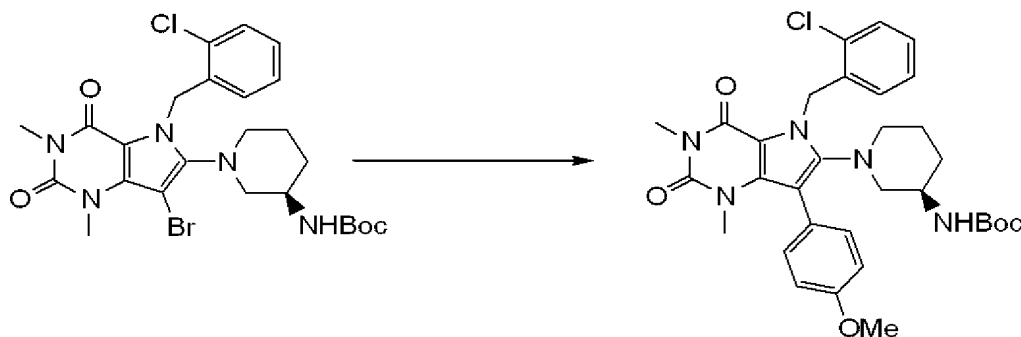
5-1.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 544 ( $M^+ + 1$ , 34%).

[0268] 参考例31

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0269] [化123]



tert-ブチル {(3R)-1-[7-ブロモ-5-(2-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(90 mg) のジオキササン(4 ml)溶液にビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (18 mg)、トリtert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(22 mg)、リン酸カリウム (329 mg)、4-メトキシフェニルボロン酸 (236 mg)、を加えて50℃で15時間加熱攪拌した。反応溶液をセライトろ過してテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、10%炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルム (50 ml) で2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製することで表題の化合物(10 mg)を得た。

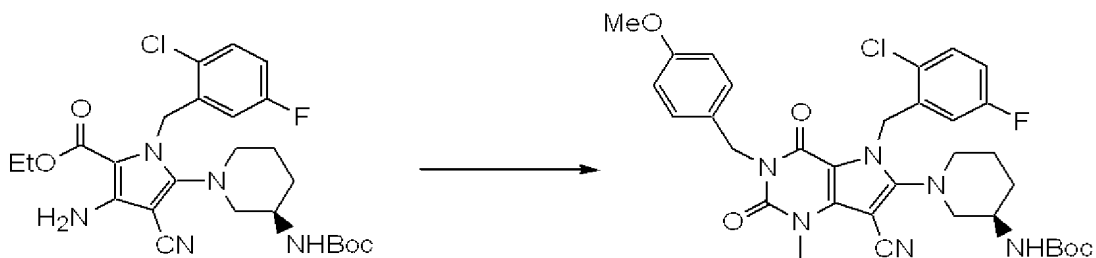
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.37 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 4H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 5.80 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.80-2.40 (m, 4H), 1.62-1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

MS (ESI+) 608 ( $M^+ + 1$ , 76%).

[0270] 参考例32

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0271] [化124]



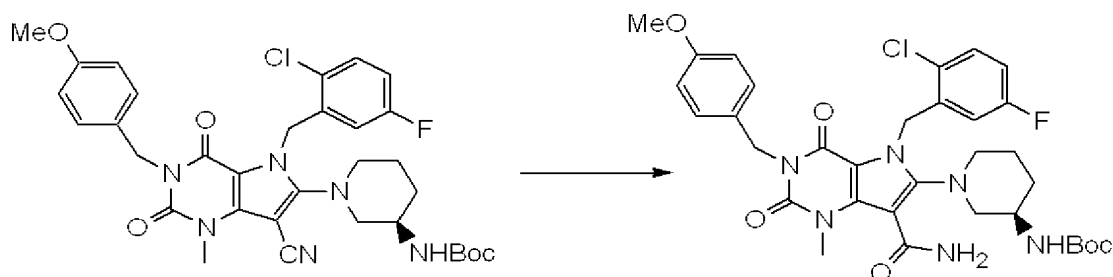
エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(920 mg)のピリジン(1 ml)溶液に4-メトキシベンジルイソシアネート(0.5 ml)、炭酸カリウム(486 mg)を加えて130℃で6時間攪拌した。4-メトキシベンジルイソシアネート(2.0 ml)を加えてさらに24時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、減圧下濃縮し、残留物に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)に溶解し、炭酸カリウム(486 mg)、ヨウ化メチル(0.33 ml)を加えて25℃で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物(750 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 651 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0272] 参考例33

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0273] [化125]



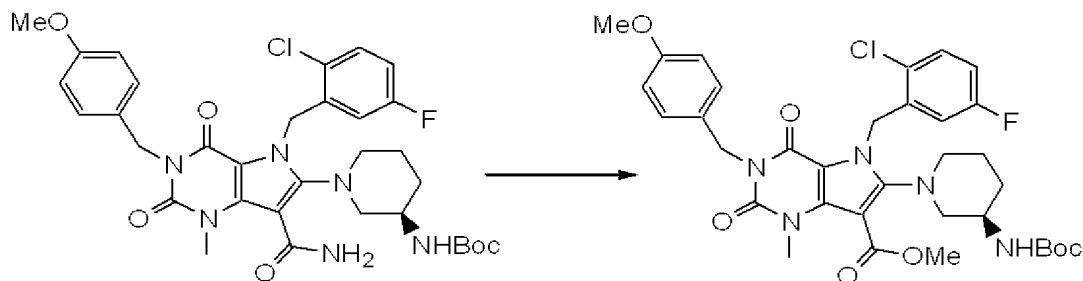
参考例15と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 669 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0274] 参考例34

メチル 6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0275] [化126]



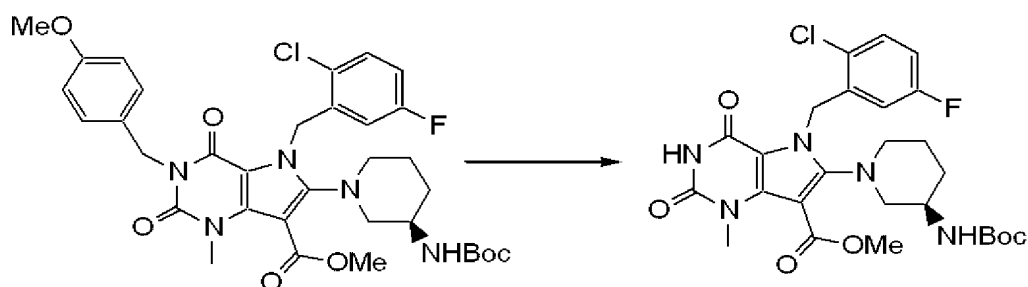
参考例17、18と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 684 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0276] 参考例35

メチル 6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0277] [化127]



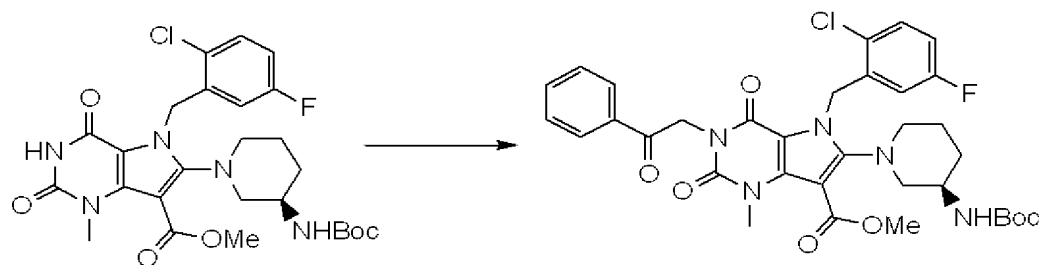
窒素雰囲気下、メチル 6-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(260 mg)に塩化アルミニウム(395 mg)のアニソール(1.5 ml)溶液を加え、65℃で4時間攪拌した。25℃に冷却後、反応溶液に1N塩酸を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残留物にジ-tert-ブチルジカーボネート(415 mg)、1,4-ジオキサン(4 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4 ml)を加えて25℃で16時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサンを加えてろ過し、ヘキサンで洗浄することで、表題の化合物(121 mg)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI+) 564 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0278] 参考例36

メチル 6-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0279] [化128]



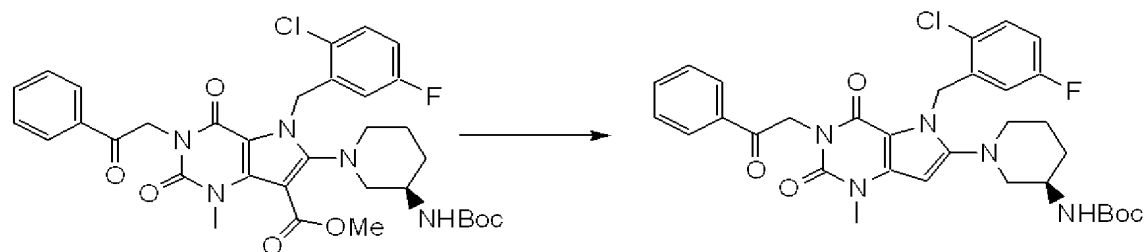
メチル 6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(50 mg)、 $\alpha$ -ブromoアセトフェノン(27 mg)、炭酸カリウム(25 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を25℃で14時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで、表題の化合物(51 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 682 ( $M^+$ +1, 100%).

[0280] 参考例37

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0281] [化129]



参考例20、21と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

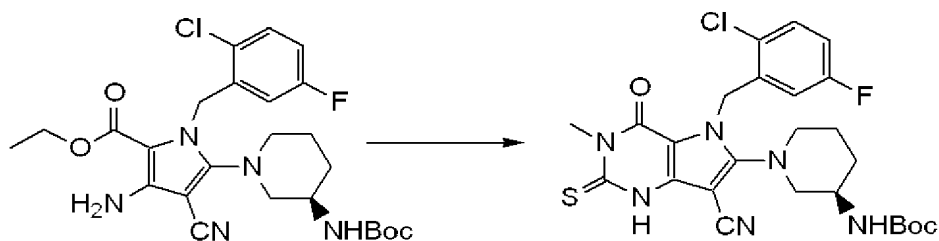
MS (ESI+) 624 ( $M^+$ +1, 100%).

[0282] 参考例38

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0283] [化130]





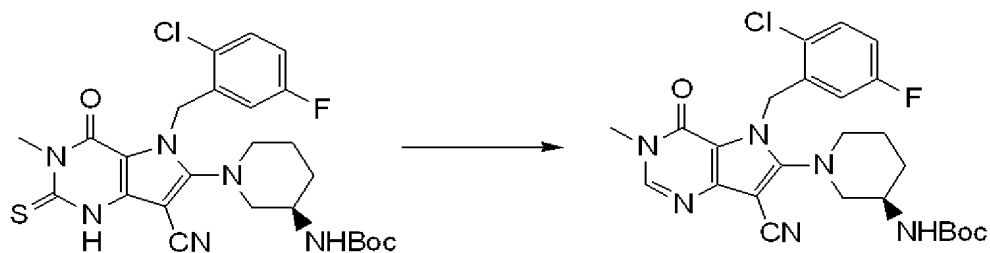
エチル 3-アミノ-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(27.96 g)のピリジン溶液(200 ml)にメチルイソチオシアネート(7.36 ml)、炭酸カリウム(14.86 g)を加えて、130℃で13時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却しトルエン(50 ml)を加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返した。得られた残渣に硫酸水素カリウム水溶液を加えて液性をpH2にし、析出した固体をろ取し、水、そしてヘキサンで洗浄した。得られた固体を45℃減圧乾燥して表題の化合物(28.56 g)を得た。

MS (ESI+) 547 ( $M^+ + 1$ , 86%).

[0284] 参考例39

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0285] [化131]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(1.51 g)のメタノール(9 ml)、酢酸(3 ml)、水(1 ml)混合溶液にタングステン酸ナトリウム・2水和物(0.91 g)を加えて、30%過酸化水素水(0.29 ml)を室温で滴下後、2時間攪拌した。放冷後メタノールを減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加えて液性をpH9にし、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて30分間攪拌して、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄

後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧乾燥することで表題の化合物(1.61 g)を得た。

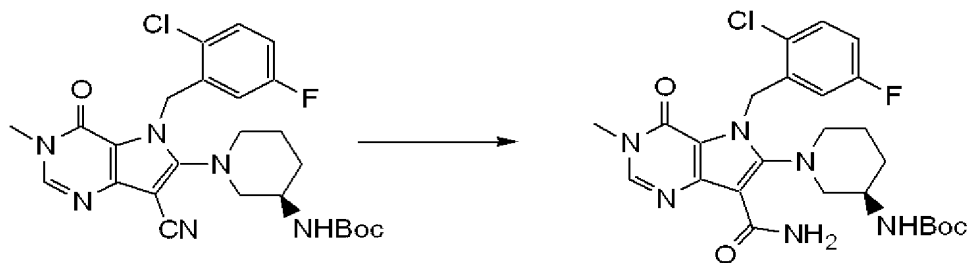
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.41–7.36 (m, 1H), 6.96–6.89 (m, 1H), 6.20 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.53–4.51 (m, 1H), 3.74–3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52–3.46 (m, 1H), 3.05–2.94 (m, 3H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 515 ( $M^+ + 1$ , 66%).

[0286] 参考例40

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(アミノカルボニル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0287] [化132]



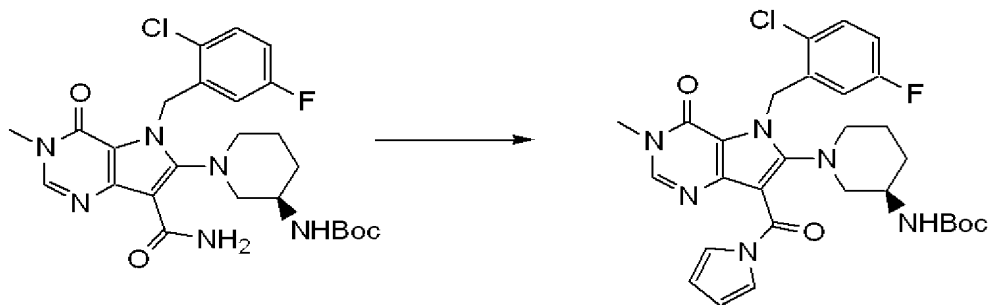
参考例15と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 533 ( $M^+ + 1$ , 73%).

[0288] 参考例41

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-4-オキソ-7-(1H-ピロロ-1-イルカルボニル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0289] [化133]



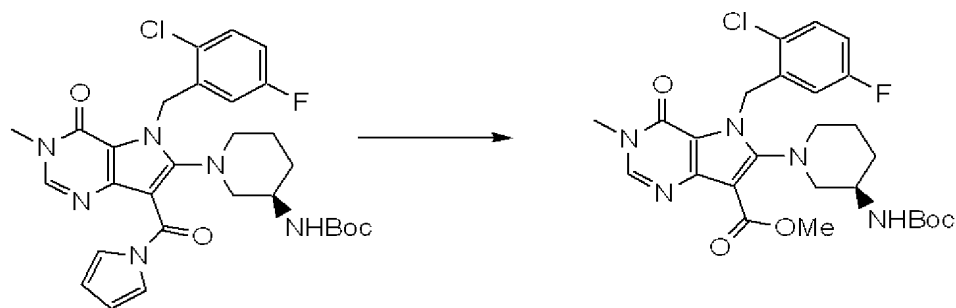
参考例17と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 583 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0290] 参考例42

メチル 6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0291] [化134]



参考例18と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

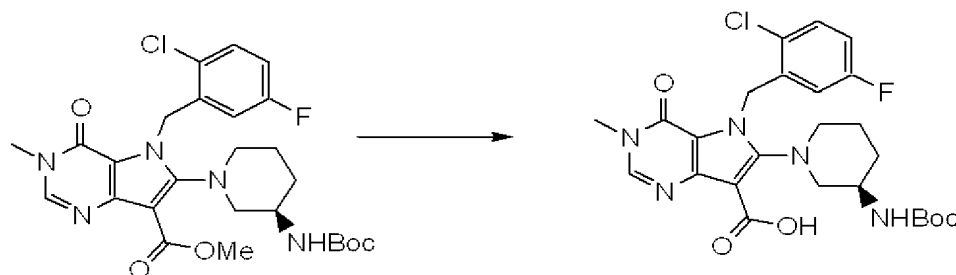
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 6.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.68–4.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68–3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33–3.31 (m, 1H), 2.97–2.93 (m, 3H), 1.83–1.81 (m, 1H), 1.65–1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 548 ( $M^+ + 1$ , 41%).

[0292] 参考例43

6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸

[0293] [化135]



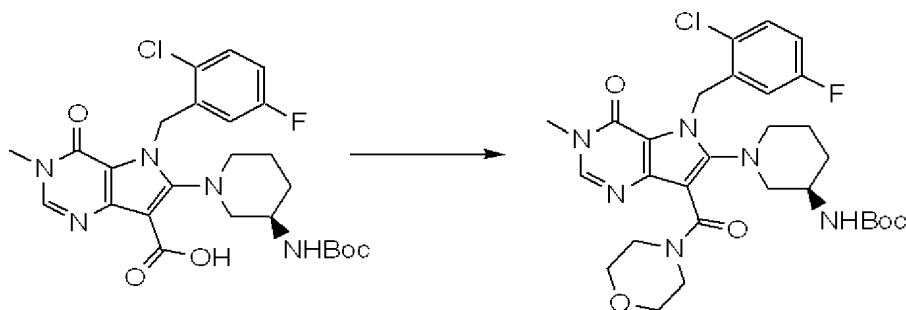
参考例20と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

MS (ESI+) 534 ( $M^+ + 1$ , 6%).

[0294] 参考例44

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-7-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0295] [化136]



参考例19と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

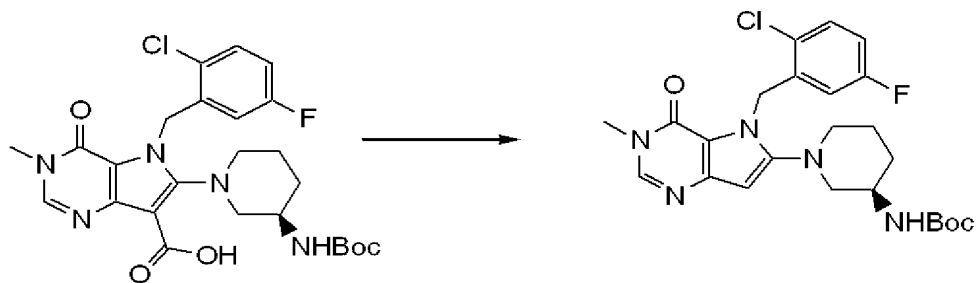
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (s, 1H), 7.39–7.34 (m, 1H), 6.92–6.87 (m, 1H), 6.21–6.19 (m, 1H), 5.74 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.60–4.58 (m, 1H), 3.92–3.71 (m, 7H), 3.57–3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 2.87–2.76 (m, 3H), 1.78–1.57 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 603 ( $M^+ + 1$ , 19%).

[0296] 参考例45

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0297] [化137]



参考例21と同様の方法で、対応する化合物から表題の化合物を合成した。

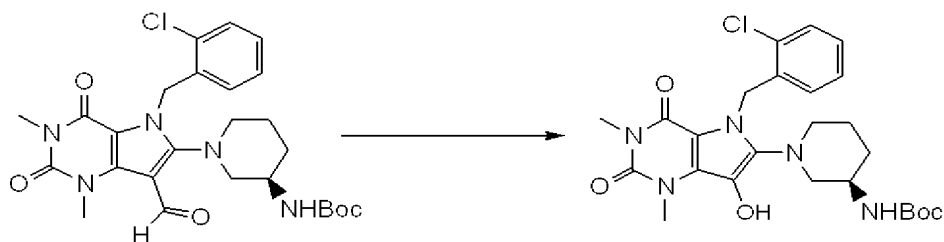
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 6.90–6.83 (m, 1H), 6.09 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.73 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.69–4.65 (m, 1H), 3.80–3.78 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.13–3.08 (m, 1H), 2.77–2.74 (m, 3H), 1.72–1.60 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 490 ( $\text{M}^+ + 1$ , 71%).

[0298] 参考例46

tert-ブチル{(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0299] [化138]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ホルミル-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(132 mg) のメタノール(4 ml)溶液にメタンスルホン酸(21  $\mu\text{l}$ )、30%過酸化水素水(54  $\mu\text{l}$ )、を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチル(50 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製することで表題の化合物(54 mg)を得た。

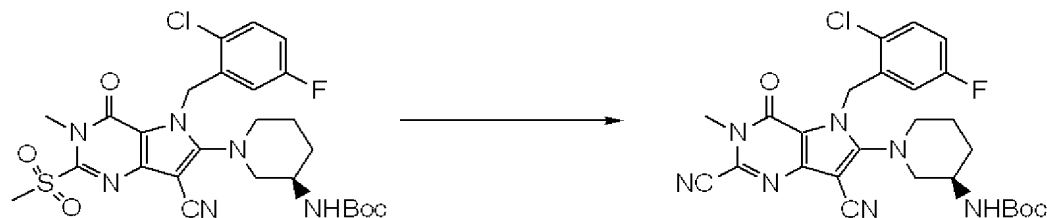
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.17–7.07 (m, 2H), 6.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.60–5.56 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65–3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35–3.33 (m, 1H), 2.84–2.70 (m, 3H), 1.95–1.93 (m, 1H), 1.62–1.41 (m, 3H), 1.41 (m, 9H).

MS (ESI+) 518 ( $\text{M}^+ + 1$ , 82%).

[0300] 参考例47

tert-ブチル{(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2,7-ジシアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0301] [化139]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(890 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液にシアン化ナトリウム(338 mg)の水溶液(2 ml)を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製することで表題の化合物(758 mg)を得た。

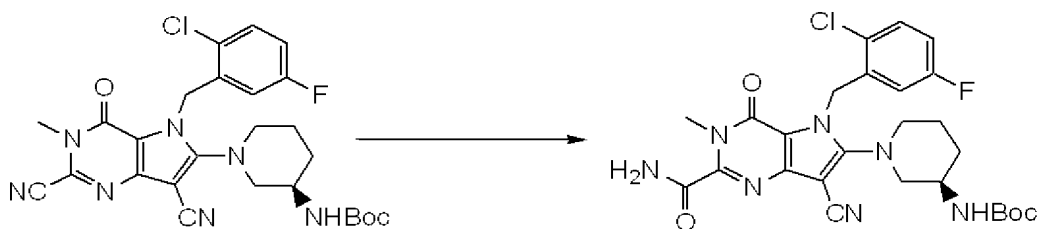
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.37 (m, 1H), 6.99–6.91 (m, 1H), 6.19 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.52–4.49 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.10–3.06 (m, 2H), 3.00–2.93 (m, 1H), 1.91–1.89 (m, 1H), 1.74–1.58 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 540 ( $\text{M}^+ + 1$ , 11%).

[0302] 参考例48

tert-ブチル{(3R)-1-[2-(アミノカルボニル)-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0303] [化140]



tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2,7-ジシアノ-3-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(162 mg)のジメチルスルホキシド(10 ml), 水(2 ml)の混合溶液に炭酸カリウム(42 mg)、そして過酸化水素水(30-35%水溶液、170  $\mu$ l)を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(77 mg)を得た。

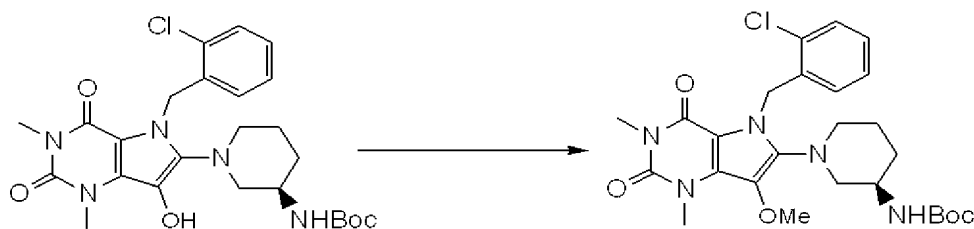
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 3H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 458 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0304] 参考例49

tert-ブチル [(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-メトキシ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

[0305] [化141]



tert-ブチル[(3R)-1-[5-(2-クロロベンジル)-7-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2,4-ジオキ

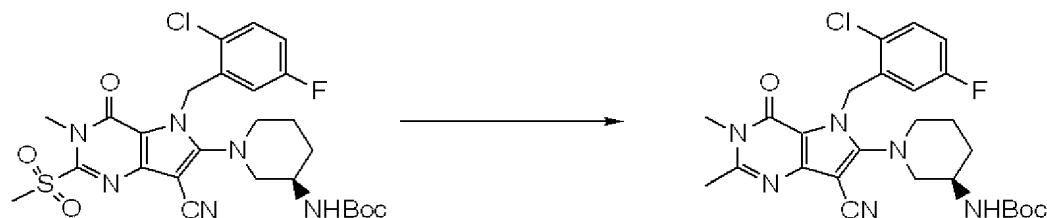
ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(50 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に炭酸カリウム(41 mg)、ヨウ化メチル(13  $\mu$ l)を加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液を加えて、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(17 mg)を得た。

MS (ESI+) 532 ( $M^+$ +1, 69%).

#### 参考例50

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-2,3-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

[0306] [化142]



tert-ブチル {(3R)-1-[5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-7-シアノ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(890 mg)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を0℃に冷却して3M臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液(333  $\mu$ l)を滴下した。30分後、室温に昇温して1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製することで表題の化合物(64 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.35 (m, 1H), 6.95–6.88 (m, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 5.57 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.58–4.55 (m, 1H), 3.78–3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.50–3.45 (m, 1H), 3.04–2.94 (m, 3H), 2.63 (s, 3



H), 1.88–1.83 (m, 1H), 1.68–1.62 (m, 2H), 1.43–1.41 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%).

[0307] In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

DPP-IV酵素を含むヒト血清をアッセイバッファーにて最終9–20倍に希釈し、マイクロアッセイプレートに添加する。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、更に、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度10–100  $\mu$  Mになるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度0.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度をIC<sub>50</sub> 値として算出した。

[0308] [表1]

被験化合物	ヒトDPPIV阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	被験化合物	ヒトDPPIV阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	76	実施例 3 4	5.8
実施例 2	21	実施例 3 7	10
実施例 3	26	実施例 3 8	5.3
実施例 4	28	実施例 3 9	4.1
実施例 5	15	実施例 4 0	6.8
実施例 6	1.9	実施例 4 1	4.1
実施例 7	60	実施例 4 2	5.7
実施例 8	7.4	実施例 4 3	6.9
実施例 1 4	55	実施例 4 4	9.0
実施例 1 8	12	実施例 4 5	4.8
実施例 1 9	7.1	実施例 4 6	5.6
実施例 2 0	4.3	実施例 5 6	31
実施例 2 4	44	実施例 6 0	28
実施例 2 5	7.6	実施例 6 1	85
実施例 2 6	3.2	実施例 6 2	56
実施例 2 7	9.8	実施例 6 3	27
実施例 2 8	6.4	実施例 6 4	13
実施例 2 9	5.7	実施例 6 5	6.2
実施例 3 0	4.7	実施例 6 6	5.5
実施例 3 1	5.0	実施例 7 0	3800
実施例 3 2	7.5	実施例 7 2	1200
実施例 3 3	12.0		

産業上の利用可能性

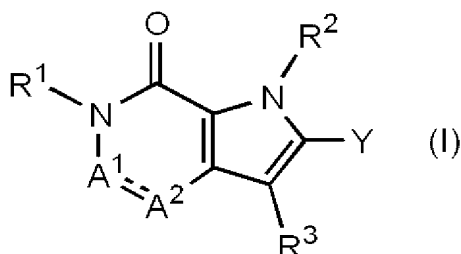
[0309] 本発明によってDPP-IV阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線は、二重結合( $A^1=A^2$ )または単結合( $A^1-A^2$ )を表し、

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線が、二重結合( $A^1=A^2$ )の場合、 $A^1$ は、式 $C(R^4)$ で表される基を表し、かつ、 $A^2$ は、窒素原子で表される基を表し、

$A^1$ と $A^2$ 間の実線および点線が、単結合( $A^1-A^2$ )の場合、 $A^1$ は、式 $C=O$ で表される基を表し、かつ、 $A^2$ は、式 $N(R^5)$ で表される基を表し、

$R^2$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し；

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキ

シカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、または式： $-Rd-C(O)O-Re$  (式中、Rdは、単結合、アルキレン基、またはアルケニレン基を表し、Reは、テトラヒドロフラニル、シンナミル、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、5-(tert-ブチル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル、または式： $-CH(R^{4a})OC(O)R^{4b}$ を表す。R<sup>4a</sup>は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基を表し、R<sup>4b</sup>は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、2-インダニルオキシ基、5-インダニルオキシ基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。)を表し；

R<sup>4</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、または式： $-Rd-C(O)O-Re$  (式中、RdおよびReは、前記記載と同義である。)を表し；

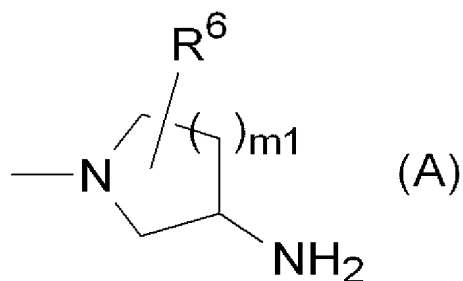
R<sup>5</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素

飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

—Yは、下記に示す、式(A)、式(B)、式(C)または式(D)のいずれかの基を表す。

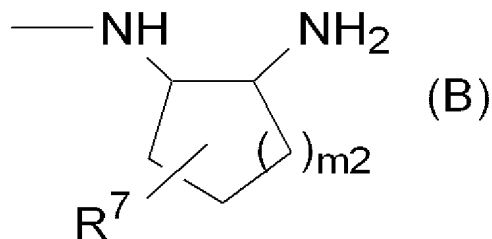
。

[化2]



(式中、 $m_1$ は0、1、2または3を表し、 $R^6$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

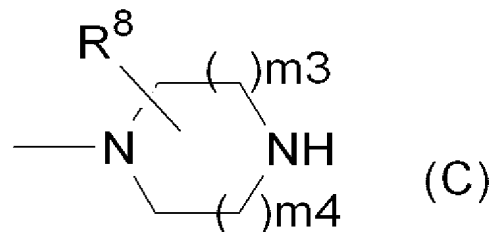
[化3]



(式中、 $m_2$ は0、1、2または3を表し、 $R^7$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^7$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな

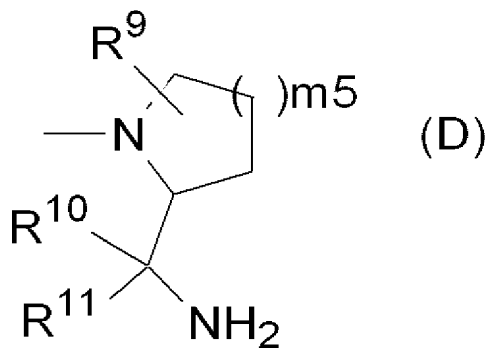
環を形成することもできる。)、

[化4]



(式中、 $m_3$ および $m_4$ はそれぞれ独立して、0または1を表し、 $R^8$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^8$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

[化5]

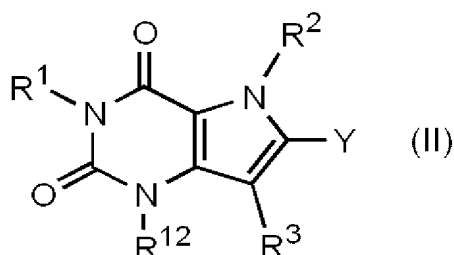


(式中、 $m_5$ は1、2または3を表し、 $R^9$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^9$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、

プロピル、またはイソプロピルを表すか、または $R^{10}$ および $R^{11}$ が一緒になってシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[2] 式(II):

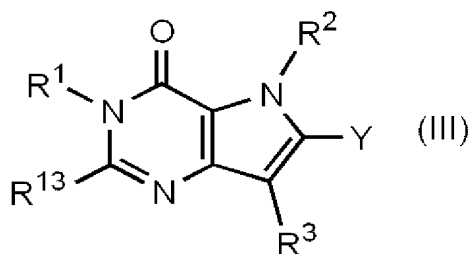
[化6]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、およびYは、請求項1と同義であり、 $R^{12}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[3] 式(III):

[化7]



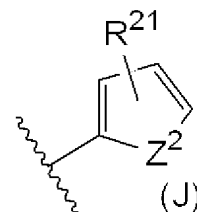
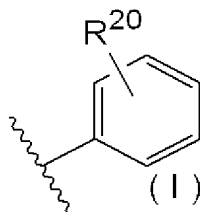
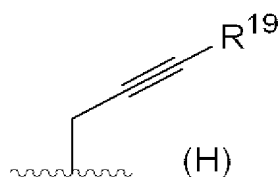
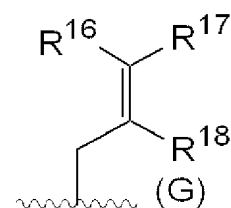
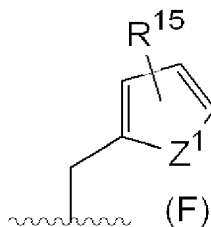
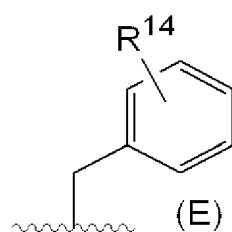
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、およびYは、請求項1と同義であり、 $R^{13}$ は、水素原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオ

キシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または式： $-R_d-C(O)O-Re$ （式中、 $R_d$ および $R_e$ は、請求項1と同義である。）を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [4]  $R^{13}$ が、水素原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または式： $-R_d-C(O)O-Re$ （式中、 $R_d$ および $R_e$ は、請求項1と同義である。）である、請求項3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [5]  $R^2$ が、下記に示す、式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)または式(J)のいずれかの基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[化8]



(式中、 $Z^1$ および $Z^2$ は、酸素原子、式 $S(O)_p$ または式 $N(R^{22})$ を表し、

$R^{14}$ および $R^{20}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、



アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^{14}$ および2つの $R^{20}$ が一緒になって $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^{15}$ および $R^{21}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{16}$ はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

$R^{17}$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

$R^{18}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

$R^{19}$ は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

$p$ は0、1または2を表し、

$R^{22}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

- [6]  $-Y$ が式(A)で表される基であり、 $m_1$ が1もしくは2であるか、 $-Y$ が式(B)で表される基であり、 $m_2$ が1もしくは2であるか、または $-Y$ が式(C)で表される基であり、 $m_3$ および $m_4$ が1である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [7]  $R^2$ が式(E)、式(H)、または式(I)のいずれかの基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [8]  $R^1$ が水素原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。
- [9]  $R^1$ が式： $-Ra-Rb-Rc$ で表される基である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

(ここで、

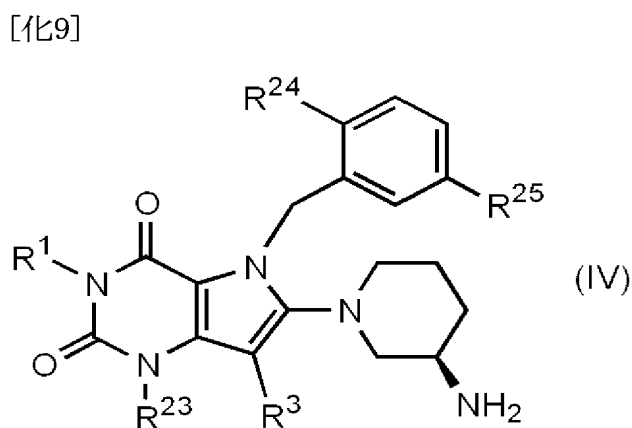
Raはアルキレン基を、

Rbは単結合またはカルボニル基を、

Rcは置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリールアミノ基を表す。)

- [10] R<sup>1</sup>が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

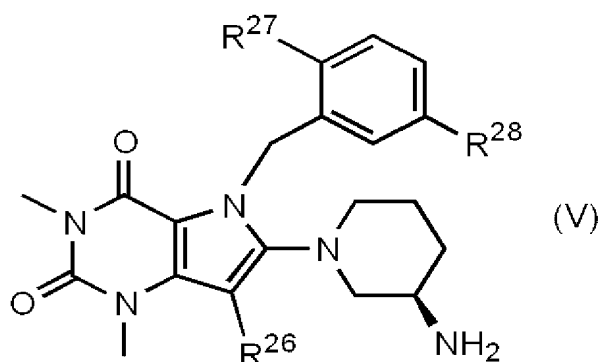
- [11] 式(IV)：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、請求項1と同義であり、R<sup>23</sup>は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表し、R<sup>24</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、またはモノフルオロメキシ基を表し、R<sup>25</sup>は、水素原子、フッ素原子、または塩素原子を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [12] 式(V)：

[化10]

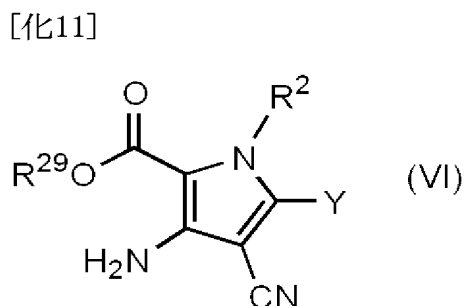


[式中、 $R^{26}$ は、水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、水酸基、または置換されてもよいアルコキシ基を表し、 $R^{27}$ は、塩素原子、臭素原子、シアノ基、カルバモイル基、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはモノフルオロメトキシ基を表し、 $R^{28}$ は、水素原子またはフッ素原子を表す。]で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[13]  $R^{27}$ が塩素原子またはシアノ基である、請求項12に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[14]  $R^{26}$ が水素原子または置換されていてもよいカルバモイル基である、請求項12～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

[15] 式(VI)：



[式中、 $R^2$ およびYは、請求項1と同義であり、 $R^{29}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロ

アリール基、置換されてもよいアラルキル基、または置換されてもよいヘテロアリールアルキル基を表す。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [16] 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [17] 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-I V阻害剤。
- [18] 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。
- [19] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。
- [20] 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。
- [21] 治療を必要とする患者に、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023449

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/519, A61P3/10, A61P43/00, C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-300977 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 21 October, 2003 (21.10.03), Claims; Full text (Family: none)	1-20
A	WO 2003/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), Claims; Full text & US 2003/0105077 A1 & EP 1404675 A1 & JP 2005-502624 A	1-20
A	WO 2003/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 December, 2003 (18.12.03), Claims; Full text & US 2004/0116328 A1 & EP 1514552 A1	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 January, 2006 (25.01.06)Date of mailing of the international search report  
07 February, 2006 (07.02.06)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/023449

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S) , 27 March, 2003 (27.03.03) , Claims; Full text & US 2003/0199528 A1 & EP 1463727 A2 & JP 2005-509603 A	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023449

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 21 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A group of compounds set forth in claims 1-14 alternatively and a group of compounds set forth in claim 15 alternatively are considered as having dipeptidyl peptidase IV inhibiting activity in common, but are not considered as having a common structure or as belonging to a group of compounds recognized as one group in the field of medicinal compounds.

Among the inventions, further, there is no other common feature considered as special technical features within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence.

Consequently, the inventions are not considered as being so linked as to  
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/023449

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

form a single general inventive concept.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D487/04 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/519, A61P 3/10, A61P 43/00, C07D 487/04

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-300977 A (住友製薬株式会社) 2003.10.21, 特許請求の範囲、全文 (ファミリーなし)	1-20
A	WO 2003/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16, 特許請求の範囲、全文 & US 2003/0105077 A1 & EP 1404675 A1 & JP 2005-502624 A	1-20
A	WO 2003/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18, 特許請求の範囲、全文 & US 2004/0116328 A1 & EP 1514552 A1	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.01.2006

国際調査報告の発送日

07.02.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4 P

3542

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2003.03.27, 特許請求の範囲、全文 & US 2003/0199528 A1 & EP 1463727 A2 & JP 2005-509603 A	1-20

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 21 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 - 14 に択一的に記載された化合物群と請求の範囲 15 に択一的に記載された化合物群は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用という共通の活性を有するものと認められるものの、共通の構造があるとも、医薬化合物の分野において一群のものとして認識される化合物群に属するとも認めることはできない。

そして、これら一群の発明の間にはPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

したがって、これら一群の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関していると認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。